

14 1927
★ UNIVERSITÉ DE GENÈVE.

Geneva
Lane Medical Lib
FACULTÉ DE MÉDECINE.

Laboratoire de Thérapeutique expérimentale (Prof. Dr. B. Wiki).

De la Pharmacodynamie du Chloralosane et du Chloralose

Etude comparative.

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE DENTAIRE

PAR

WILLY VAN LAER

DENTISTE DIPLOMÉ DE LA CONFÉDÉRATION SUISSE.



Thèse No. 45.

ZURICH □ 1926

Imprimerie Leemann Frères & Co., S.-A.
Stockerstr. 64.

UNIVERSITÉ DE GENÈVE.

FACULTÉ DE MÉDECINE.

Laboratoire de Thérapeutique expérimentale (Prof. Dr. B. Wiki).

De la Pharmacodynamie du Chloralosane et du Chloralose

Etude comparative.

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE DENTAIRE

PAR

WILLY VAN LAER

DENTISTE DIPLOMÉ DE LA CONFÉDÉRATION SUISSE.



Thèse No. 45.

ZÜRICH a 1926

Imprimerie Leemann Frères & Co., S.-A.
Stockerstr. 64.

La Faculté de Médecine, sur le préavis favorable de M. le prof. B. Wiki, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 25 mars 1926.

Le Doyen,
H. Cristiani.

A MON CHER PARRAIN.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154004_0152

Qu'il me soit permis d'exprimer ma profonde gratitude à Mr. le Prof. Dr. B. Wiki pour l'amabilité avec laquelle il a bien voulu me proposer le sujet et diriger l'exécution du présent travail ; j'adresse également mes remerciements chaleureux à son assistant, Mr. le Dr. Béboux, pour le secours précieux qu'il m'a prêté si amicalement au cours de mes expériences.

Table des Matières.

	Page
Introduction	9
Historique	9
Propriétés physiques et chimiques	13
Expériences personnelles	16
I. Effets généraux et Toxicité	17
A. Chez l'animal à sang froid (Grenouilles)	17
a) Chloralosane	17
b) Chloralose	21
B. Chez l'animal à sang chaud	24
1. Injections sous-cutanées chez les Cobayes	24
a) Chloralosane	24
b) Chloralose	29
Les différences d'action au chloralosane et au chloralose chez les cobayes	31
2. Injections intra-veineuses chez les Lapins	32
a) Chloralosane	33
b) Chloralose	39
Les différences d'action au chloralosane et au chloralose chez les lapins	42
II. Effets sur les systèmes respiratoire et cardio-vasc.	44
A. Doses fractionnées	44
a) Chloralosane	44
b) Chloralose	52
B. Doses massives	57
a) Chloralosane	57
b) Chloralose	60
III. Résumé; Discussion	66
Différences d'action des deux hypnotiques	72
IV. Conclusion	75
Bibliographie	76

Introduction.

Le nom de chloralosane a été donné, en 1924, à un produit pharmaceutique qui n'est qu'un chloralose purifié.

C'est à la suite de recherches sur la préparation industrielle des sucres chimiquement purs que Agulhon est arrivé à isoler un chloralose dépourvu de parachloralose et d'autres impuretés.

Chevalier et Cherbuliez en firent le sujet d'un examen pharmacodynamique, en comparant tout spécialement au point de vue de la rélectivité le nouveau chloralose, qu'ils appellent chloralosane, à l'ancien. Mr. le Prof. B. Wiki nous a proposé l'étude des différences d'action entre les deux corps; les présentes recherches ont été exécutées sous sa direction.

Historique.

Le chloralose, préparé par Heffter en 1889, jouissait, à la suite des mémoires très complets publiés en 1893 par Hanriot et Richet, d'une faveur incontestable, aussi bien parmi les physiologistes que chez les médecins praticiens, grâce à ses propriétés hypnotiques puissantes et bien spéciales, que le Prof. Richet a excellemment résumées de la manière suivante: «Le cerveau est engourdi et la moelle est éveillée, non seulement éveillée, mais encore surexcitée».

Grâce à des études expérimentales et à des observations cliniques nombreuses, le nouvel hypnotique ne tarda pas à être apprécié, surtout pour combattre les insomnies nerveuses. De la bibliographie assez volumineuse nous ne citerons que quelques-uns des travaux les plus intéressants.

C'est d'abord dans l'expérimentation physiologique que le chloralose fut employé; sa qualité d'anesthésique général épargnant les réflexes le rend précieux.

Aussi Hanriot et Richet, dans leurs recherches, ne le substituent pas seulement au curare, mais en font leur narcotique de choix: «Nous ne pouvons plus nous décider à faire de vivisections que sur des animaux anesthésiés et nous ne craignons pas de recommander cette humanité à nos élèves».

Hédon-Fleig ont étudié les réflexes respiratoires et les phénomènes d'inhibition chez les animaux endormis à l'aide du chloralose. Ils en découvrirent la particularité d'activer la production de certains phénomènes inhibitoires et d'en faire apparaître d'autres, et ils en déduisirent que le chloralose exalte l'excitabilité des neurones moteurs de la moelle.

Moukhtar découvrit une action modératrice du chloralose sur la convulsion, en étudiant l'état de réflectivité exagérée déterminé par le chloralose. Il essaye de trouver une explication satisfaisante de ce fait dans l'hypothèse suivante: La cellule nerveuse, sous l'influence du chloralose, devient incapable d'emmagasiner l'énergie et de la conserver à l'état latent.

Le phénomène de la respiration périodique s'observe avec une netteté particulière chez les animaux chloralosés (Pachon et Richet).

Garrelon et Santenoise exploraient l'excitabilité du système nerveux organo-végétatif moyennant l'anesthésie par le chloralose. Constatant que les animaux les plus rapidement et les plus profondément anesthésiés étaient ceux qui présentent une excitabilité parasympathique marquée, ils en concluent qu'il existe un rapport étroit entre la rapidité de l'imprégnation du système nerveux par le chloralose et l'état d'excitabilité plus ou moins grande du système parasympathique.

Kschischkowsky a fait des expériences sur des animaux inférieurs, avec du chloralose comme narcotique. Il n'hésite pas de recommander vivement cet agent narcotisant qui laisse intact les propriétés des appareils sensoriels périphériques et qui change fort peu la sensibilité des ganglions nerveux centraux.

Le même physiologiste a employé le chloralose pour la narcose des ruminants. Pour cette catégorie d'animaux la question de l'anesthésie générale n'était point tranchée, aucun des hypnotagogues employés en thérapeutique humaine (chloroforme, chloral, ether, morphine, alcool) n'ayant donné de résultats satisfaisants. L'absence de tout accident respiratoire ou cardiaque lui permit de préconiser le chloralose comme anesthésique de prédilection pour les ruminants.

Chapuis, dans sa thèse qui traite de l'action cardio-vasculaire du véronal et du chloralose, arrive à des conclusions intéressantes : ses recherches l'amènent à constater certains effets similaires entre ces deux corps qui ne modifient ni la pression ni le rythme cardiaque d'une façon accentuée.

Le chloralose fut introduit dans tous les laboratoires d'expérimentation et le fut aussi dans la thérapeutique humaine.

L'année 1893 déjà apporte de nombreuses observations sur son emploi en clinique. Nous ne ferons que mentionner les notes de Moutard-Martin, Ségard, Landouzy, Marie, traitant de l'action du chloralose contre l'insomnie des neurasthéniques, des cardiaques, celles de Féré qui étudiait son administration aux épileptiques, hystériques et choréiques, et le mémoire de Thomas, qui affirment la valeur du nouveau soporifique.

Mais petit à petit, à mesure que le nombre des publications allait en croissant, on ne tarda pas à décrire des inconvénients au nouveau corps. On relata des accidents qui ne pouvaient être attribués qu'à l'action convulsivante du chloralose. Ce pouvoir convulsivant, bien connu dès les travaux de Hanriot-Richet, négligeable chez l'immense majorité des malades traités par le chloralose, produisait chez certains patients, présentant une sensibilité excessive vis-à-vis de ce médicament, des troubles angoissants et souvent très dramatiques, mais jamais dangereux : des phénomènes de collapsus, des secousses épileptiformes des membres et des muscles masticateurs.

Alors que Féré n'hésitait point à administrer à ses épileptiques et choréiques des doses décuples de la dose admise comme normale, d'autres médecins, avec des doses reconnues absolument

inoffensives jusqu'alors, enregistraient des accidents. Bardet, d Rham, Delabrosse, Dufour, Herzen, Rendu, Thouvenaint, publièrent des notes concernant des accidents. Il n'est pas étonnant que le chloralose perdit considérablement d'importance en thérapeutique humaine; ce n'est que dans les laboratoires de physiologie, de pharmacodynamie etc., qu'il continua à trouver un emploi apprécié.

Les travaux de Chevalier et Cherbuliez ouvrent donc une nouvelle époque de l'histoire de ce médicament. La purification du produit suffit-elle pour éliminer les inconvénients relatés? Ou bien est-ce dans la molécule du chloralose même que siège la propriété convulsivante?

Les auteurs sus-mentionnés ont fait leurs expériences avec le chloralosane d'une part, et le parachloralose d'autre part, qui semble constituer la plus grande partie des impuretés des chloraloses commerciaux; ce serait précisément à la purification imparfaite qu'il faudrait attribuer cette hyperexcitabilité bulbo-médullaire. Chevalier et Cherbuliez étudièrent, d'après le procédé de Cardot et Laugier, le déplacement du seuil de réflexe linguo-maxillaire pour évaluer le degré de réflectivité durant les différentes phases d'une anesthésie. Tandis qu'avec le chloralose du commerce actuel, Cardot et Laugier obtenaient un abaissement du seuil de réflexe, correspondant à une phase d'hyperexcitabilité, Chevalier et Cherbuliez trouvaient, au contraire, dès le début de l'expérience, une élévation très nette du seuil, sans abaissement préalable; l'hyperexcitabilité aurait donc disparu. Trouvant de plus que c'est en effet le parachloralose l'agent déterminant l'hyperexcitabilité, reprochée au chloralose et qui en limitait son emploi en thérapeutique, ils arrivent à la conclusion que «chez l'homme le chloralose pur ne paraît plus déterminer les phénomènes d'hyperexcitabilité qui avaient été signalés à la suite de son emploi, et qu'il provoque une hypnose normale».

Deux psychiatres français, MM. Marie et Cohen, ont utilisé le chloralose chimiquement pur dans l'insomnie des psychopathes. Après avoir soigneusement étudié son action sur une vingtaine de leurs malades, ils résument leurs résultats en disant: «Somme toute, le chloralose pur semble plus actif et un peu plus toxique que

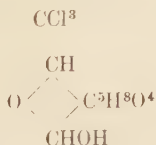
le produit employé par Hanriot et Richet. Il peut être administré, pour produire le sommeil, à des doses sensiblement supérieures à celles employées par nous (0,05—0,2 gr en inj. intraveineuse) sans inconvénient et aussi longtemps qu'il le faudra. Sauf chez les P. G. arrivés à la dernière période, chez qui le centre hypnogène semble détruit, le chloralose chimiquement pur peut très utilement être employé contre l'insomnie nerveuse, dans laquelle nous n'avons, jusqu'à présent, observé aucun accident avec ce produit. Les résultats obtenus par nous dans les cas d'insomnie rebelle aux autres soporifiques précédemment employés semblent assez intéressants».

Ce sont ces deux mémoires qui nous ont fourni les renseignements sur l'action du chloralosane. Nous allons voir si nos expériences tendent à confirmer les espoirs que suscite le nouveau médicament.

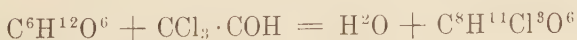
Propriétés chimiques et physiques.

Résumons d'abord brièvement les propriétés chimiques et physiques du chloralyse.

Constitution chimique. Le corps que nous allons envisager, est un des divers chloraloses qui résultent de l'action des sucres sur le chloral anhydre, savoir le chloral-glycose, comme le dénommait Heffter, ou anhydroglucochloral ou chloralose tout court (Hanriot-Richet). Sa formule de constitution est la suivante:



On le prépare, selon l'équation de réaction:



en mélangeant le glucose anhydre et le chloral anhydre à parties

égales et en les chauffant au bain-marie, après addition de quelques gouttes d'acide chlorhydrique. Le produit de réaction, une masse vitreuse, est bouilli avec de l'eau pendant environ deux heures; en concentrant la solution on obtient une masse cristalline qui se compose de deux isomères, de parachloralose et de chloralose; le parachloralose s'enlève par cristallisation dans l'alcool bouillant; il se dépose le premier.

Propriétés physiques: Tandis que le chimisme des deux isomères semble être absolument analogue, les deux corps diffèrent dans leurs propriétés physiques, notamment dans leur solubilité. Or, la nouvelle préparation différant des anciens chloraloses, par l'absence de parachloralose qui est très peu soluble, nous constatons des solubilités assez diverses selon la provenance des produits similaires. Le chloralosane qui était à notre disposition, préparé dans les établissements Kuhlmann (Paris), était parfaitement soluble dans l'eau bouillante à une concentration de 7.5 ‰, sans déposer des cristaux après refroidissement; par contre, le chloralose, dont nous nous sommes servi pour nos comparaisons, préparé par les établissements Merck, ne se dissolvait, dans les mêmes conditions, qu'à une concentration de 3 ‰; à 3,5 ‰ déjà, quelques cristaux de chloralose apparaissaient quand la température de la solution descendait au dessous de 30°. Le fait est d'autant plus curieux que nous savons que Mayor, Wiki et Chapuis se sont servis de chloralose en solution à 6 ‰, Moukhtar, à 8 ‰. Ceci nous prouve à nouveau que les divers produits commerciaux offerts sous le nom de chloralose sont des mélanges assez différents. Faudrait-il chercher là peut-être une des causes des accidents provoqués par le chloralose?

Hanriot-Richet notent pour leur chloralose une solubilité dans l'eau froide de 6 à 7 ‰ et un point de fusion de 184° — 185°.

Chevalier et Cherbuliez par contre ont trouvé pour le chloralosane un point de fusion de 187° et une solubilité de 4,4 ‰.

Dans nos solutions saturées nous avons trouvé des différences dans la morphologie des cristaux.

Les cristaux de chloralose se présentaient en paillettes ou fines lamelles à ramifications, ayant une certaine ressemblance avec les cristaux de neige. Les cristaux de chloralosane prennent

l'aspect d'aiguilles longues de un à trois centimètres; elles sont ramassées par paquets ou forment de jolies aigrettes avec une tige plus ou moins épaisse.

Les solutions dont nous nous sommes servi pour nos expériences, étaient toujours du même titre (à 5⁰/₀₀, dans NaCl à 5⁰/₀₀ également).

Expériences personnelles.

Nos recherches seront exposées dans l'ordre suivant:

I. Effets généraux et toxicité.

A. Chez l'animal à sang froid.

1. Grenouilles, injections dans le sac lymph. thorac.
 - a) Chloralosane.
 - b) Chloralose.

B. Chez l'animal à sang chaud.

1. Injections sous-cutanées chez les cobayes.
 - a) Chloralosane.
 - b) Chloralose.
2. Injections intraveineuses chez les lapins.
 - a) Chloralosane.
 - b) Chloralose.

II. Effets sur les systèmes respiratoire et cardio-vasculaire.

A. Doses fractionnées.

- a) Chloralosane.
- b) Chloralose.

B. Doses massives.

- a) Chloralosane.
- b) Chloralose.

III. Résumé; Discussion.

IV. Conclusions.

I. Effets généraux et toxicité.

Les expériences ont été faites sur des animaux à sang froid (grenouilles) et sur des animaux à sang chaud (cobayes et lapins).

Pour ne pas encombrer notre exposé avec des protocoles d'expérience, nous adopterons comme règle générale de décrire en premier lieu l'action d'une dose moyenne, mais bien active, de résumer ensuite l'action de doses plus fortes et des doses plus faibles, pour arriver finalement aux doses limites, et de donner ensuite le résumé de quelques expériences.

A. Animaux à sang froid.

Nous avons expérimenté avec des grenouilles vertes (*Rana esculenta*) en leur injectant notre solution à 5‰ dans le sac lymphatique thoracique.

a) Chloralosane.

Injectons par exemple à une grenouille la dose bien active de 0,04 gr p. kg d'animal.

La première chose que nous allons constater, est la lenteur extrême de l'absorption du narcotique. Une demi-heure, une heure se passent, sans que nous observions les moindres changements; la grenouille reste normalement mobile. Alors seulement surviennent les phénomènes d'intoxication: la parésie se manifeste; il y a une diminution de la spontanéité; la grenouille ne tend plus à s'échapper de la main, ou d'une assiette sur laquelle elle est placée. Mise dans l'eau, ses mouvements de natation sont paresseux. En même temps que la mobilité s'amointrit, la réflectivité tend à s'exalter: les réactions aux pincements des pattes ou du corps sont très brusques et vives; un choc sur l'assiette suffit pour déterminer un soubresaut. La pupille commence à se rétrécir.

Au bout d'environ trois heures seulement la narcose profonde commence à s'installer. La grenouille, tout à fait immobile dans son bocal, la tête un peu affaissée, se laisse mettre sur le dos, sans se défendre par aucun mouvement, et y reste, inerte. La respiration est devenue lente et faible; le myosis s'est accentué. Complètement engourdie, la grenouille réagit cependant aux excitations extérieures par des mouvements réflexes affaiblis. Nous constatons alors le phénomène des réflexes adaptés: pincée au niveau du flanc, la grenouille n'essaye pas de s'échapper, comme elle ferait à l'état normal, mais avec les pattes postérieures elle cherche à enlever la pince.

Quand on met la grenouille dans un vase rempli d'eau, elle va au fond, sans faire de mouvements; seulement au bout de quelques secondes un mouvement brusque de natation la ramène à la surface; elle retombe immédiatement, pour remonter de nouveau, et ainsi de suite.

Si nous examinons la grenouille six ou sept heures après l'injection, l'état s'est aggravé. Toute spontanéité est abolie, mais la réflectivité persiste, bien que fortement entravée. Les réflexes adaptés ne s'observent plus. La grenouille a perdu son tonus musculaire, elle est devenue tout à fait flasque. Tout mouvement respiratoire sus-hyoïdien ou abdominal, a disparu. Les battements du coeur se sont ralentis considérablement; le myosis est très fort. Quand on place la grenouille dans l'eau, elle tombe au fond, inerte.

Cet état de narcose profonde persiste pendant un laps de temps très considérable; 40 heures après l'injection il existe encore et ne tend guère à diminuer. Peu à peu, avec une lenteur extrême, les phénomènes d'intoxication s'amendent et se mettent à disparaître; petit à petit, la mobilité, la spontanéité, la réflectivité normale reviennent. La pupille, étroitement rétrécie pendant des journées entières, se dilate lentement. Il faut attendre 70 à 80 heures jusqu'à ce que la grenouille ait récupéré son état normal.

Si nous augmentons la dose injectée à 5 ou 6 cg p. kg d'animal, nous assistons à un tableau ressemblant au premier au point de vue de la succession des phénomènes d'intoxication et

de la rapidité de leur apparition. Mais, tandis qu'avec 5 cg p. kg la grenouille parvient encore au rétablissement complet, quoique plus tardif, la dose de 6 cg p. kg l'atteint trop gravement dans ses fonctions végétatives; la paralysie de la respiration est irrémédiable et l'arrêt du coeur survient, 20 heures environ après l'injection de cette dose que nous devons considérer comme la dose mortelle.

Pendant des heures les faibles battements du coeur sont les seuls signes de vie; eux-aussi deviendront invisibles, et nous croirions l'animal mort, si l'examen microscopique de la circulation, au niveau de la membrane interdigitale, ne nous montrait pas le mouvement des globules sanguins dans les capillaires, mais finalement la circulation s'arrête.

La dose de 10 cg p. kg tuera l'animal au bout d'environ 15 heures, celle d'un demi-gramme p. kg amènera la mort dans l'espace de 3 à 4 heures.

Si, par contre, nous diminuons les quantités de chloralosane injectées au grenouilles, nous verrons apparaître des symptômes d'intoxication atténuée. La narcose sera moins profonde et de moindre durée; les réflexes persisteront plus nettement. La respiration ne sera pas complètement abolie; le myosis se présentera à un degré plus faible.

La dose de 2 cg p. kg met la grenouille dans un état d'engourdissement qui persiste pendant plus de 24 heures.

Avec 1 cg p. kg on ne constatera qu'une légère diminution de la spontanéité pendant 3 à 4 heures; cette dose nous paraît être la dose active minima. Car, lorsque nous sommes descendus à 0,005 gr p. kg, nous n'avons plus observé le moindre changement dans l'état normal de la grenouille.

En résumé, nous pouvons dire que le chloralosane produit chez la grenouille une anesthésie à la dose de 0,025 à 0,05 gr p. kg, et la mort à toute dose supérieure. Cette anesthésie, plus ou moins profonde, est accompagnée d'une excitabilité réflexe, augmentée dans une première phase, puis diminuée dans une seconde phase, jamais abolie dans la limite des doses non mortelles. Pendant une certaine période de l'anesthésie la grenouille présente le phénomène des «réflexes adaptés».

Expérience I. — Grenouille verte ♀, 62 gr.

Chloralosane 4 cg. p. kg. Dose active non mortelle.

Injection dans le sac lymphatique d'une dose moyenne de 4 cg p. kg, soit 0,496 cc. de chloralosane à 5⁰/₁₀₀.

24. II. 26.

3.00 injection.

3.30 rien de particulier.

3.35 légère diminution de la spontanéité, pupille normale; réflexes normaux.

4.22 motilité beaucoup amoindrie; le pincement des pattes n'éveille qu'une réponse faible. Mise sur le dos, la grenouille y reste 2 à 3 secondes. Faible myosis.

5.52 la grenouille se laisse mettre sur le dos et y reste. Myosis assez prononcé; la réaction au pincement est encore assez vive; réflexes adaptés.

25. II. 26.

3.00 soit 24 h après l'injection. La grenouille se trouve en narcose profonde. Se laisse mettre sur le dos, réagit à des excitations (pincement, choc) d'une façon très paresseuse. Pupilles très rétrécies. Flaccidité musculaire accusée.

6.30 soit 27¹/₂ h après l'injection: grenouille très flasque, immobile. Fort myosis. Réflexes conservés. Pas de réflexes adaptés. Reste sur le dos.

26. II. 26.

9.00 matin, soit 42 h après l'injection. Grenouille encore fortement narcotisée, très flasque. Répond faiblement aux excitations. Pupille extrêmement rétrécie.

3.00 soir, soit 48 h après l'injection. Encore abolition de toute spontanéité; réflexivité faible. Myosis intense.

5.30 soir: même état.

27. II. 26.

11.00 matin, soit 68 h après l'injection. La grenouille est encore engourdie; cependant se présente bien plus vive que hier; léger myosis persiste encore. Ne se laisse plus mettre sur le dos; mais la réflexivité est encore abaissée.

Expérience II. — Grenouille ♂ 31 gr.

Chloralosane 7 cg p. kg. Dose mortelle.

Injection dans le sac lymphatique d'une dose mortelle de 7 cg p. kg, soit 0,434 cc de chloralosane à 5⁰/₁₀₀.

25. II. 26.

3.00 injection.

- 3.21 légère diminution de l'agilité. Pupilles normales. La gr. ne reste pas sur le dos.
3.52 myosis très faible. Engourdissement.
4.29 la spontanéité est presque abolie. L'animal se laisse mettre sur le dos et y reste; cependant il se relève par suite d'une excitation.
5.09 la spontanéité est complètement abolie. Réflexes exagérés et adaptés. Respiration imperceptible. Rétrécissement moyen des pupilles.

26. II. 26.

- 10.00 matin, soit 19 h après l'injection: narcose profonde. Battements du coeur seul signe de vie. Tout mouvement, toute réflectivité abolis. Myosis extrêmement intense.
3.00 soir, soit 24 h après l'injection. Tout signe de vie a disparu. Mais l'examen microscopique démontre la persistance de la circulation du sang.
5.30 soir, soit 26 $\frac{1}{2}$ h après l'injection, même état. Circulation sanguine persiste, mais extrêmement ralentie; la mort doit être proche.

27. II. 26.

- 11 $\frac{1}{2}$ h soit 44 $\frac{1}{2}$ h après l'injection: la grenouille est morte.

Expérience III. — Grenouille verte ♀ 55 gr.

Chloralosane 1 cg p. kg. Dose très faible (limite).

Injection dans le sac lymphatique de la dose minima active, de 1 cg p. kg, soit 0,11 cc de Chloralosane à 5‰.

24. II. 26.

- 3.00 injection.
3.20 la spontanéité n'est point amoindrie. Etat normal.
4.30 on constate une diminution légère, mais nette de la motilité; pupilles normales.
5.55 la grenouille ne présente rien d'anormal; semble être rétablie.

b) Chloralose.

Si nous comparons les expériences faites avec le chloralose, avec celles que nous venons de décrire, nous constatons une analogie grande au point de vue de l'action physiologique. En effet, les mêmes phénomènes se produisent: la narcose succède à la parésie, la diminution de la réflectivité à l'exaltation passagère.

Comme chez les grenouilles qui ont reçu le chloralosane, nous observons l'absence de tout phénomène convulsif; comme curiosité nous noterons également l'apparition des réflexes adaptés.

Malgré cette analogie de l'action pharmacodynamique des deux corps, nous trouverons cependant des différences, si nous comparons les moments d'apparition de certains phénomènes. Ainsi, nous remarquons que le chloralosane possède une toxicité plus grande.

Avec 7 cg p. kg de chloralosane la grenouille meurt après 30 à 40 heures, avec 7 cg de chloralose seulement entre la 40^{ième} et la 50^{ième} heure.

La dose de 8 cg p. kg de chloralosane tue après 20—24 heures environ, tandis que la grenouille chloralosée présente encore de faibles battements après 24 heures; en choisissant d'autres doses, nous trouverons partout des divergences, quoique peu importantes.

En comparant entre elles les grenouilles narcotisées quand elles sont en train de se rétablir, nous verrons encore des dissimilitudes: les grenouilles qui ont reçu du chloralosane, reviennent plus tardivement à leur état normal; la narcose est plus prolongée, semble donc être plus profonde; la différence est nette.

Expérience IV. — Grenouille verte ♀ 40 gr.

Chloralose 4 cg p. kg. Dose active non mortelle.

Injection dans le sac lymphatique d'une dose moyenne, active, de 4 cg p. kg, soit 0,32 cc. de Chloralose à 5⁰/₁₀₀.

24. II. 26.

3.00 injection.

3.18 rien de particulier.

4.55 la diminution de la vivacité est marquée; cependant la grenouille ne se laisse pas mettre sur le dos. Pupille assez fortement rétrécie.

5.53 la grenouille se laisse mettre sur le dos et y reste; mais, remise dans son bocal, elle fait des sauts vigoureux.

25. II. 26.

3.00 soir, soit 24 h après l'injection: l'animal, placé sur le dos, se relève spontanément après une dizaine de secondes. Fort myosis.

26. II. 26.

6.40 soit 27¹/₂ h après l'injection, la grenouille, engourdie encore, est pourtant passablement plus réveillée que la grenouille qui avait reçu du chloralose en même temps. Elle ne reste sur le dos que 3 à 4 secondes; elle est déjà assez vive.

10¹/₂ h matin, soit 31¹/₂ h après l'injection; la diminution de la spontanéité persiste encore; cependant la grenouille ne se laisse point mettre sur le dos. Les pupilles sont légèrement rétrécies, la réflectivité n'est pas normale.

3.00 soit 48 h après l'injection: La grenouille a retrouvé sa motilité, encore léger myosis, réflectivité plutôt abaissée; état général: en comparaison avec la grenouille qui a reçu du chloralose, le rétablissement est précoce.

5.30 soir, soit 50¹/₂ h après l'injection: même état.

27. II. 26.

11.30 soit 68¹/₂ h après l'injection: la grenouille est presque rétablie, quoique encore légèrement somnolente.

Expérience V. — Grenouille verte 31 gr.

Chloralose 7 cg p. kg. Dose mortelle.

Injection dans le sac lymphatique d'une dose mortelle de 7 cg p. kg, soit 0,434 cc. de Chloralose à 5 ‰.

25. II. 26.

3.00 injection.

3.15 spontanéité un peu amoindrie. Pupille normale.

3.42 l'engourdissement est assez avancé. La grenouille, mise sur le dos, se remet en position normale après quelques secondes. Myosis assez accusé.

4.20 Toute spontanéité est abolie. La réflectivité est bien éveillée.

5.00 réflectivité exagérée. Les réflexes sont adaptés. La respiration n'est plus apparente. La grenouille, placée sur le dos, y reste, inerte, flasque.

26. II. 26.

10.00 soit 19 h après l'injection: narcose extrêmement profonde. Battements du coeur juste perceptibles, d'une extrême lenteur. Pupilles très rétrécies. Toute réflectivité est abolie.

3.00 soit 24 h après l'injection: pulsations très faibles à peine perceptibles, unique signe de vie.

27. II. 26.

11.30 soit 44¹/₂ h après l'injection: même état de narcose profonde. Aucun mouvement réflexe aux excitations. Mais le coeur bat encore.

5.00 h soir, morte.

Expérience VI. — Grenouille verte ♀ 57 gr.

Chloralose 1 cg p. kg. Dose très faible.

Injection dans le sac lymphatique de la dose minima active de 1 cg p. kg, soit 0,114 cc.

24. II. 26.

3.00 Injection.

3.12 la grenouille ne présente rien de particulier.

4.12 la spontanéité et la réflexivité sont légèrement, mais nettement amoindries.

Les pupilles sont normales.

5.42 les pupilles sont normales, la spontanéité paraît encore un peu diminuée.

25. II. 26.

3.00 soit 24 h après l'injection: la grenouille est normale.

B. Animaux à sang chaud.

1. Cobayes.

Nous avons administré à des cobayes des solutions de chloralosane et de chloralose (à 5 %) par injection hypodermique.

a) Chloralose.

Une dose moyenne de 6 cg p. kg produit les phénomènes suivants:

L'injection terminée, l'animal reste calme: il mâchonne, mais ne présente rien de particulier dans son maintien pendant le premier quart d'heure. Cependant la température s'est abaissée d'environ un degré: le nombre des pulsations par contre a augmenté. Puis apparaît la parésie du train postérieur. Le cobaye a de la peine à se redresser, lorsqu'on le couche sur le flanc. Peu à peu il s'affaisse sur le ventre, étend ses pattes. 40 minutes après l'injection il commence à présenter des tremblements, tout d'abord dans l'arrière-train, ensuite dans le corps entier. Les yeux, presque fermés, ne montrent pas de nystagmus. Au tremblement s'ajoutent quelques secousses subconvulsives, qui se répètent plus ou moins périodiquement. Le sommeil persiste pendant trois heures environ, sans que se produise de changement

notable de l'état général. Celui-ci est caractérisé par une flaccidité prononcée et l'existence de tremblements qui ne cessent que par instants; pendant le sommeil le nombre des inspirations diminue de plus en plus et arrive approximativement à la moitié du chiffre normal. La température aussi descend considérablement: ainsi dans une de nos expériences elle était de 38,4° au commencement et de 35,8° au moment de la plus forte dépression, 2^h,4 heures après le début de l'expérience.

A partir de ce moment l'animal commence à se rétablir. La respiration et la température se relèvent; les tremblements diminuent d'intensité, et après 3^h,2 heures à 4 heures nous voyons le cobaye revenu à l'état normal.

En augmentant la dose, nous observons des phénomènes d'intoxication de plus en plus accusés.

L'état calme qui suit l'injection est interrompu par des signes d'inquiétude. Le cobaye présente du nystagmus. La parésie s'installe plus rapidement et elle atteint un degré plus prononcé. Le réflexe cornéen resté plus ou moins normal après l'injection de 5 cg p. kg, devient paresseux ou s'éteint même à la dose de 10 cg p. kg. L'hyperréflexivité se traduit par des accès de secousses subconvulsives qui peuvent se prolonger pendant vingt secondes environ, par des soubresauts, quand on produit un bruit ou un choc sur la table. La bradycardie s'accompagne d'une cyanose plus ou moins marquée du museau et des pattes. Le sommeil devient de plus en plus profond et aboutit à la narcose avec résolution musculaire et relâchement des sphincters. La température s'abaisse considérablement (avec 7 cg p. kg déjà elle tombe au-dessous de 34,5°), par conséquent les frissons s'accusent de plus en plus. La respiration se ralentit excessivement; après injection d'une dose de 10 cg p. kg il nous est arrivé d'observer le chiffre minimum de 18 inspirations par minute. A ce moment nous avons parfois vu apparaître le phénomène de la "respiration périodique" décrit par Pachon et Richet (Soc. de Biol. Paris 1893, p. 287): deux ou trois inspirations se suivent assez rapidement et font place à un intervalle apnéique qui est suivi à son tour de deux ou trois inspirations.

La dose-limite qu'un cobaye abandonné à lui-même supporte sans mourir, est de 11 cg p. kg. A 12 et 13 cg, l'animal, laissé à lui-même, meurt. Deux facteurs interviennent: le ralentissement de la respiration d'une part, le refroidissement d'autre part. En mettant en oeuvre la respiration artificielle ou en luttant contre l'abaissement de la température, on peut retarder ou empêcher la mort de l'animal. Nous avons fait chez un cobaye qui avait reçu la dose de 0,12 gr p. kg, la respiration artificielle au moment où l'asphyxie nous paraissait imminente. Immédiatement après, le nombre des inspirations doubla, et à la suite de ce traitement appliqué à quelques reprises, le cobaye se rétablit.

Un autre cobaye reçut la dose mortelle de 13 cg p. kg. Nous l'avons emmailloté dans un linge pour agir contre la perte de chaleur, lorsque le frisson fut devenu extrême; cet animal aussi a échappé à la mort et revint à l'état normal le lendemain de l'expérience.

Si la dose injectée est inférieure à 6 cg p. kg, l'effet hypnotique se manifeste moins puissamment. En descendant successivement à 5, 4, 3, 2, 1 cg p. kg de chloralosane, nous assistons à un sommeil de plus en plus court et léger, puis à une simple somnolence; à $1\frac{1}{2}$ cg p. kg finalement il n'y a qu'une diminution très passagère de la spontanéité: le cobaye reste immobile en boule, et déjà après une heure il ronge la betterave qu'on lui présente.

De même que le sommeil, les autres phénomènes se manifestent avec moins de netteté. Toutefois nous observons encore le ralentissement de la respiration et la diminution de la température à la dose de 1 cg p. kg, un léger tremblement à la dose de 2 cg p. kg.

Nous pourrions donc fixer, pour les cobayes, les doses-limites suivantes:

- 0,005 gr p. kg, dose minima active
- 0,05 gr.—0,06 gr p. kg, dose moyenne
- 0,10 gr p. kg, dose subtoxique
- 0,12 gr—0,13 gr p. kg, dose mortelle.

A titre d'exemple nous donnerons trois protocoles d'expérience, soit: celui d'une dose moyenne (6 cg p. kg), d'une dose mortelle (13 cg p. kg) et d'une dose faible (1 cg p. kg).

Expérience I. — Cobaye ♀ 585 gr.

Chloralosane 0,06 gr p. kg = 7,02 cc sol. à 5⁰/₁₀₀. Dose moyenne.

Temp.: 38,4°; resp.: 126 insp. p. min.; battements cardiaques: 246.

26 janvier 1926.

3.00 injection.

3.06 le cobaye est calme, mâchonne.

3.10 respiration: 102 inspirations p. m. Pulsations 270.

3.17 température 37,5°.

3.21 la parésie du train postérieur s'installe: le cobaye, couché sur le flanc, a de la peine à se redresser. Pas de nystagmus.

3.30 la parésie s'accuse, envahit l'avant-train.

3.40 l'animal reste immobile, étendu sur le ventre.

3.42 Un léger frisson parcourt le train postérieur.

3.44 quelques secousses des membres. Pouls 264.

3.45 le cobaye tombe sur le flanc et arrive péniblement à se redresser.

3.50 Température 37,7°.

3.58 miction.

4.07 les tremblements reviennent par accès, plus ou moins longs.

4.18 le frisson est devenu constant.

4.30 même état.

5.05 les tremblements diminuent d'ampleur. Respiration: 57 insp. p. m.

5.10 température 35,8°. L'animal est très flasque.

5.25 le frisson se borne aux pattes postérieures.

5.40 l'état général ne présente aucun changement. L'animal paraît pourtant mieux.

5.50 la température est remontée à 36,6°.

6.15 respiration: 99 p. m. Température 36,6°.

6.40 le cobaye s'est remis en position normale; le frisson est imperceptible. L'animal paraît être près de son état normal.

Expérience II. — Cobaye ♂ 380 gr.

Chloralosane 0,13 gr p. kg = 9,88 cc sol. à 5⁰/₁₀₀. Dose mortelle.

2 février 1926.

3.00 injection.

3.03 le cobaye présente de l'inquiétude. Pousse de petits cris, mâchonne.

3.07 il se calme. Respiration: 152 p. m.

3.10 le cobaye est parésié du train postérieur.

- 3.16 mobilisé brusquement, l'animal ne réagit que faiblement. Les yeux sont mi-clos.
3.20 température 38,4°.
3.22 affaissé sur le ventre, le cobaye présente les mouvements latéraux de la tête.
3.32 respiration: 68 inspirations p. m. Aucun mouvement spontané; l'animal inerte.
3.36 l'animal se laisse coucher sur le flanc ou sur le dos sans le moindre mouvement de défense: il réagit cependant vivement au bruit.
3.39 respiration: 36 p. m. Quelques secousses subconvulsives apparaissent, légère cyanose. Aucun nystagmus.
3.41 le coeur bat normalement. 225 pulsations p. m.
3.43 la respiration, très ralentie, présente la particularité qu'une inspiration forte alterne régulièrement avec une inspiration faible.
3.55 la température est descendue au-dessous de 34,5°. respiration: 35 p. m. Les frissons provoqués habituellement par les hautes doses, sont complètement défaut. La respiration diminue d'ampleur.
4.00 le bruit fait tressauter l'animal.
4.03 dans le train postérieur apparaissent des tremblements, alternant avec des secousses subconvulsives qui intéressent le corps entier.
4.08 les secousses augmentent de nombre et d'intensité.
4.14 respiration: 21 inspirations p. m.
4.17 respiration se ralentit progressivement, 18 inspirations p. m.
4.21 le cobaye, étendu sur le dos, les yeux presque fermés, les globes oculaires tournés en haut, présente par intermittence les secousses assez violentes de tout le corps.
4.26 respiration: 17 inspirations p. m.
4.44 même état. Respiration: 12 inspirations p. m. Salivation. Défécation, miction.
5.05 il n'y a que 10 inspirations p. m.
5.22 la respiration s'arrête.
5.30 le coeur cesse de battre.

Expérience III. — Cobaye ♀ 335 gr.

Chloralosane 0,01 gr p. kg = 0,67 cc sol. à 5° 0,0. Dose faible.

2 février 1926.

- 3.00 injection. Respiration: 150 insp. p. m. Température: 38,7°.
3.08 le cobaye ne présente rien d'anormal.
3.15 Il s'est mis en boule.
3.25 même état: l'animal est tout à fait immobile. Mais il réagit vivement à toute mobilisation brusque.
3.35 la réaction aux excitations est diminuée.
3.45 l'animal présente de la somnolence.

- 4.00 la somnolence semble passer; cependant le cobaye n'a pas récupéré sa vivacité normale.
4.10 il ne refuse pas de manger.
5.00 température 38,2°. Respiration: 129 p. m.
Le cobaye paraît être complètement rétabli.

b) Chloralose.

Nous nous bornerons à décrire trois expériences qui correspondent à celles faites avec le chloralosane. Elles nous démontreront l'action d'une dose moyenne, d'une dose forte et d'une dose faible.

Pour faciliter la comparaison avec les protocoles précédents, nous choisirons les mêmes doses de 6, 13 et 1 cg p. kg; pour finir le chapitre, nous résumerons les différences trouvées dans nos expériences entre le chloralosane et le chloralose.

Expérience IV. — Cobaye ♀ 630 gr.

Chloralose 0,06 gr p. kg = 7,56 cc sol. à 5‰. Dose moyenne.

Respiration: 135 insp. p. min.; Temp.: 38,0°.

11 février 1926.

- 3.00 injection.
3.10 le cobaye ne présente rien d'anormal.
3.15 une légère parésie est visible.
3.26 le train post. est nettement parésié.
3.37 Lorsqu'on met le cobaye sur le flanc, il ne réussit qu'à grand' peine à se remettre sur le ventre.
3.38 respiration: 99 p. m.
3.40 l'animal se laisse mettre sur le dos.
3.44 température 36,9°.
3.45 le cobaye commence à présenter de petits frissons qui augmentent rapidement d'intensité et persistent.
4.00 il manifeste une agitation assez forte; des secousses violentes se surajoutent au tremblement.
4.05 respiration: 93 p. m.
4.08 les secousses, survenant de temps en temps, diminuent de fréquence: les frissons, d'amplitude.
4.16 le tremblement a disparu; de rares secousses légères persistent.
4.23 température 35,8°. Respiration: 69 p. m.

- 4.33 l'animal est calme: les frissons n'ont pas repris, mais les secousses subconvulsives se produisent encore.
5.20 le tremblement reprend, fort et rapide.
5.23 respiration 89 p. m.
6.43 respiration: 87 p. m. Température: 38,9°. Etat général: sommeil profond agité par des frissons continuels.
7.00 l'animal commence à se reveiller.
Le lendemain le cobaye est rétabli.

Expérience V. — Cobaye ♀ 490 gr.

Chloralose 0,13 gr p. kg = 12,74 cc sol. à 5⁰/₁₀₀. Dose forte.

Respiration: 168 p. min.; Température: 37,8°.

9 février 1926.

- 3.00 injection.
3.02 le cobaye manifeste de l'inquiétude. Mâchonne.
3.07 lorsqu'on veut le prendre, il s'enfuit très vivement.
3.10 les mouvements deviennent moins habiles.
3.12 la parésie du train postérieur s'installe petit à petit.
3.15 respiration 117 p. m. Le cobaye ne fuit plus à l'approche de la main, mais il réagit vivement, quand on veut le coucher sur le dos.
3.18 la parésie progresse avec le sommeil qui s'établit; l'animal renversé, reste plusieurs secondes sur le flanc avant de se redresser.
3.20 le cobaye se laisse mettre sur le dos: et ses tentatives de se remettre en position normale restent sans succès.
3.22 le train post. commence à présenter des frissons. Un choc sur la table produit une très vive réaction.
3.26 la température est descendue à 36,7°.
3.27 l'animal présente des mouvements de course et un faible opisthotonos pendant quelques secondes, ensuite des mouvements de reptation et de roulement.
3.32 respiration: 60 p. m. Le tremblement persiste.
3.33 miction. Le frisson envahit le corps entier.
3.53 le cobaye est couché sur le flanc. Il présente des tremblements continuels des pattes, alternant avec des secousses plus ou moins fortes. Il manifeste une excitabilité grande au bruit, au pincement et aux secousses imprimées à la table.
4.00 respiration: 33 inspirations p. m. Température: 35,0°.
6.15 l'état général ne paraît pas changé; il est caractérisé par une narcose profonde, mais agitée continuellement par des frissons et des secousses.
6.45 même état; la température est tombée au-dessous de 34,5°.
7.15 réaction violente aux coups frappés sur la table. A l'auscultation, on entend des râles bronchiques. Même état général.

- 8.00 la narcose profonde persiste; elle est encore accompagnée de frissons et de secousses.
9.00 température: 34,2°.
9.30 L'état général n'est point changé. Interruption de l'expérience.
Le lendemain le cobaye est revenu à son état normal.

Expérience VI. — Cobaye ♂ 340 gr.

Chloralose 0,01 gr p. kg = 0,68 cc sol. à 5 ‰. Dose faible.

15 février 1926.

- 3.00 injection. Respiration: 135 inspirations p. m. température: 36,5°.
3.30 la motilité de l'animal ne présente aucune modification; le cobaye est normalement craintif et agile.
3.35 respiration: 126. Température 37,1°.
4.10 l'animal ne présente rien d'anormal. Respiration: 96. Température 37,2°.
Lendemain: tout à fait normal.

Les différences d'action du chloralosane et du chloralose chez les cobayes.

Activité, Toxicité. 1,2 cg p. kg de chloralosane exerce déjà une légère action somnifère, tandis que la dose double (1 cg) de chloralose se montre inefficace; il faut 2 cg p. kg pour arriver à la limite d'activité.

Dans toute la série des expériences nous constatons qu'à doses égales les phénomènes d'intoxication sont plus prononcés avec le chloralosane qu'avec le chloralose. Avec 12 et 13 cg p. kg l'intoxication est létale avec le chloralosane; le chloralose par contre peut être administré à ces doses sans que le cobaye succombe; il nous a fallu de 14 à 15 cg de chloralose pour arriver à la dose mortelle.

Respiration. Le chloralosane comme le chloralose ralentissent assez considérablement la respiration des cobayes. Il y a cependant une différence entre l'action des deux corps; que nous injectons des doses minimales, moyennes ou fortes, le nombre des inspirations est toujours diminué le plus fortement dans les expériences faites avec le chloralosane.

La température s'abaisse à mesure que la respiration se ralentit. La dose de 4 cg de chloralosane p. ex. la fait descendre de 37,3° à 34,9°, tandis qu'avec la même dose de chloralose nous observons la température minima de 35,7° (température initiale 37,1°). Ainsi tous nos protocoles d'expérience nous révèlent après injection de chloralosane une baisse plus prononcée de la température que pour une dose égale de chloralose. A partir de 7 cg p. kg des deux somnifères la température descend au-dessous de 34,5°. Cette hypothermie si accusée chez les cobayes nous explique les frissons continuels que présentent les animaux pendant la narcose produite par les doses moyennes ou fortes; elle a dû jouer aussi un rôle dans l'étiologie de la pneumonie mortelle d'un de nos cobayes, qui avait reçu une injection de 11 cg p. kg de chloralosane.

Réflexivité. Au point de vue des réflexes il est difficile, si non impossible, de trouver des différences d'après nos protocoles d'expériences. Les secousses subconvulsives surviennent plus ou moins nombreuses et fortes, aussitôt que la dose injectée atteint une certaine importance, que ce soit le chloralosane ou le chloralose que nous injectons. Dans quelques expériences, même avec l'emploi de doses assez élevées, nous n'avons point observé d'état convulsif.

Le nystagmus apparaît, d'une façon très inconstante, aussi bien avec le chloralosane qu'avec le chloralose.

2. Lapins.

Devant injecter des doses assez considérables de nos solutions de chloralosane et de chloralose à 5%₁₀₀, nous avons choisi, comme voie d'administration, la veine auriculaire postérieure.

Pour éliminer autant que possible les différences de réaction dues à l'individualité de chaque animal, nous avons injecté au même lapin successivement des doses égales de nos deux substances, un laps de temps de 8 à 15 jours séparant les deux expériences.

Ainsi, pour prendre un exemple, nous avons injecté au lapin K 5 cg p. kg de chloralose le 14 janvier, ensuite 5 cg p. kg de chloralosane le 21 janvier.

a) Chloralosane.

Dans notre exposé nous suivrons le procédé déjà employé dans les chapitres relatifs aux grenouilles et aux cobayes: au lieu de détailler toutes les expériences des 2 séries faites avec chloralosane et chloralose, nous commencerons par décrire l'action d'une dose active moyenne; ensuite nous allons étudier les phénomènes produits par des doses plus fortes et plus faibles et enfin par les doses-limites.

Une dose moyenne est celle de 5 cg p. kg. L'injection intra-veineuse dure environ 5 minutes.

Ce qu'on observe en premier lieu après l'injection, c'est une démarche hésitante du lapin; l'animal présente de l'inquiétude, renifle, se promène par-ci, par-là. La parésie de l'arrière-train s'installe au bout de quelques minutes. Le lapin se déplace en traînant les pattes postérieures. En même temps apparaissent des troubles de l'équilibre; les mouvements deviennent maladroits; le lapin chancelle, tombe sur le côté, pour se redresser immédiatement. Les réflexes patellaire et cornéen sont normaux, le nystagmus apparaît. La parésie gagne les pattes antérieures; le lapin devient tranquille, immobile, et laisse tomber la tête sur la table. Le pouls n'a pas changé notablement pendant ce premier quart d'heure qui s'est écoulé; nous constatons par contre un fort ralentissement de la respiration. Le nombre des inspirations a diminué de moitié, il est tombé de 120 à 60 environ.

Le lapin se trouve à présent au stade de la somnolence. Il s'allonge sur le ventre, les pattes étendues, la tête reposant sur la table. Mis brusquement sur le flanc, il reste couché sur le côté; il est arrivé à la période de sommeil. De temps en temps survient un frémissement du museau, le seul mouvement spontané que nous constatons. La réponse aux excitations devient de plus en plus faible. L'animal, flasque, présente encore du nystagmus. Nous voyons maintenant apparaître des mouvements de péristaltisme

intestinal qui se manifesteront par une diarrhée. Les réflexes restés normaux assez longtemps, tendent plutôt à s'affaiblir. Au pincement de l'oreille le lapin réagit vivement en secouant la tête. Ou bien nous provoquons, avec cette excitation, le réflexe de l'éternuement.

Le sommeil dure environ 2 heures et demie. Vers la fin de cette phase nous enregistrons un ralentissement assez notable de la respiration, qui atteint alors son maximum.

Le commencement du réveil, 3 heures à peu près après l'injection, se traduit par une légère agitation. Le lapin présente quelques soubresauts; à un moment donné il se remet sur le ventre, il lève la tête.

Un peu plus tard il réussit à se tenir sur les pattes antérieures. L'arrière-train par contre restera encore parésié pendant quelque temps. Environ 4 heures après le début de l'expérience l'animal se lève brusquement, l'air bien éveillé. Mis dans sa position normale, il s'y maintient. L'équilibre cependant paraît encore peu stable. Le lapin est près d'être revenu à son état normal.

A mesure que nous augmentons la dose injectée, les phénomènes se précipitent.

C'est d'abord le sommeil qui s'installe plus rapidement et qui se prolonge de plus en plus. Le lapin qui reçut 6 cg de chloralosane p. kg, présente déjà un sommeil de 3 heures; avec 8 cg nous trouverons le lapin endormi pendant 3 heures et demie, avec 9 cg pendant 4 heures.

Pour évaluer la toxicité, c'est avant tout la respiration que nous devons contrôler, car la toxicité est mesurée par la dose qui arrête la respiration. Plus nous augmentons la dose, plus la respiration se ralentit, et avec 10 cg nous arrivons à la dose toxique, qui amène l'arrêt de la respiration.

Le coeur aussi est atteint par le chloralosane, mais d'une manière secondaire, comme nous verrons plus loin dans le chapitre sur l'action cardio-vasculaire. La réflectivité augmente proportionnellement à la dose injectée. Avec la dose de 5 cg p. kg nous avons vu les réflexes rester normaux, et encore

avec 6 et 7 cg nous n'observons point d'exaltation réflexe manifeste. Le lapin qui a reçu 8 cg par contre ne présente pas seulement des réflexes vifs, mais il se trouve aussi en proie à des secousses convulsives. Dans l'interprétation de ces phénomènes, il faut évidemment observer une certaine réserve, en tenant compte des différences individuelles considérables. Ce n'est que la comparaison des expériences faites sur le même animal qui nous permettra de tirer des conclusions valables. Ainsi nous trouverons chez le lapin ayant reçu 0,09 gr p. kg de chloralosane une réactivité normale et chez le lapin qui reçut 0,10 gr p. kg de chloralosane une exagération très marquée des réflexes.

L'animal reste tranquille, tant que la dose est inférieure à 8 cg p. kg ; si l'on dépasse cette quantité un état convulsif plus ou moins marqué remplace le calme parfait qui caractérise en général le sommeil provoqué par les doses moindres.

Le phénomène du nystagmus a été observé, à une exception près, dans toutes les expériences, aussitôt que la dose avait atteint ou dépassé 5 cg p. kg. Le péristaltisme également se montre, toutefois d'une façon moins régulière.

Au fur et à mesure que les doses injectées vont en s'abaissant, les effets toxiques se manifestent moins puissamment ou ne surviennent point du tout.

Le sommeil ne durera qu'une heure et demie avec 4 cg p. kg de chloralosane, une heure environ avec 3 et 2 cg p. kg d'animal. A cette dernière dose le lapin ne manifeste le plus souvent que de la somnolence et il se remet à manger, après 1 h à 1 h et demie.

Nous considérons la dose de 1 à 2 cg p. kg comme dose active minima pour le lapin. La respiration ne subit en général pas de ralentissement marqué, quand on s'arrête à cette dose ; toutefois, à 2 cg p. kg, encore nous l'avons vu se ralentir de 96 à 45 inspirations dans un cas, et de 102 à 33 inspirations dans un autre cas.

Les doses faibles n'influent qu'imperceptiblement les fonctions cardiaques. Plus nous abaissons la quantité injectée, moins nous trouvons des réflexes exaltés durant toute l'expérience. Ils ne sont pas modifiés par des doses inférieures à 5 cg p. kg.

Le calme remarquable de l'état général caractérise l'administration des doses faibles.

Nous publierons à titre d'exemple, six procès-verbaux d'expériences, faites avec trois lapins que nous appellerons lapin A, B et C.

Lapin A a reçu 5 cg p. kg de chloralosane et 5 cg p. kg de chloralose, à 8 jours d'intervalle, soit des doses moyennes.

Lapin B a reçu 8 cg de chloralosane et 8 cg de chloralose p. kg, à 22 jours d'intervalle, soit des doses fortes.

Lapin C a reçu 2 cg de chloralosane et 2 cg de chloralose p. kg, à une semaine d'intervalle, soit des doses faibles.

Expérience I. - Lapin A. 1940 gr. ♂.

Injection intra-veineuse de Chloralosane 0,05 gr p. kg == 19,4 cm³ d'une solution à 5 ‰.

14 janvier 1926.

2.55—3.00 injection. Le lapin présente de l'inquiétude.

3.01 Le nystagmus apparaît. Respiration: 60 inspirations p. m.

3.02 réfl. cornéen et patellaire normaux.

3.06 démarche ébrieuse; train post. commence à être parésié. Tête baissée, nez par terre.

3.11 le lapin a de la peine à se redresser sur l'arrière-train quand on le renverse.

3.15 se couche sur le ventre. Respiration: 39 inspirations p. m.

3.18 réflexe patellaire vif; réfl. cornéen vif.

3.22 nystagmus s'accroît.

3.37 l'animal, renversé, ne parvient plus à se relever, reste couché sur le flanc.

3.39 réfl. cornéen et patellaire normaux. Température 36,9°. Respiration 36 i. p. m.

3.57 le lapin secoue la tête. Mobilisé, il réagit brusquement. Il présente un tremblement généralisé. Le nystagmus continue.

4.06 pulsations 252.

4.14 réfl. patellaire et cornéen normaux.

4.15 respiration 48. Le lapin, s'étant remis sur le ventre, présente des soubresauts, quand on le mobilise.

4.29 l'animal est devenu très calme. Dodeline parfois de la tête.

- 4.31 nystagmus presque imperceptible. Réflexe pat. assez vif; réfl. cornéen normal. Le lapin s'est redressé sur les 4 pattes, en position normale, la tête abaissée.
- 4.33 respiration: 39 p. m.
- 4.35 pouls 246. Nystagmus a disparu.
- 4.45 température 35,1°. Lapin, très calme, de nouveau couché sur le flanc.
- 5.06 l'animal roule sur lui-même, puis exécute des mouvements de reptation.
- 5.15 chancelle à gauche et à droite. Réussit finalement à se mettre debout et se calme.
- 5.30 respiration 36 p. m.
- 5.32 pouls 207.
- 5.35 réfl. pat. et cornéen normaux.
- 5.46 température 35,6°.
- 6.01 le lapin présente de faibles râles bronchiques, toussé (hypersécrétion de la muqueuse bronch.).
- 6.26 réfl. pat. et cornéen normaux.
- 6.28 respiration: 99 p. m.
- 6.36 pouls 216; température 36,4°.
- 6.41 le lapin paraît éveillé. Se promène par-ci, par-là, renifle.
lendemain: l'animal est bien portant.

Expérience II. — Lapin B. 2150 gr. ♂.

Injection intra-veineuse de Chloralosane 0,08 gr p. kg
34,4 cm³ d'une sol. à 5^o/₁₀₀.

27 janvier 1926.

- 2.50 respiration: 153 inspirations par minute, température 36,5°.
- 2.57—3.00 injection.
- 3.01 le lapin manifeste de l'inquiétude. Il glisse sur la table. Le train post. commence à être parésié. Mydriase.
- 3.02 ne peut plus se tenir en position normale.
- 3.03 respiration: 66 i. p. m. mouvements ébrieux. Le lapin glisse et tombe sur le dos, puis se redresse, dodeline de la tête, renifle.
- 3.05 Réfl. cornéen et palpébral normaux. Réfl. patellaire plutôt vif.
- 3.06 Le train antérieur aussi présente de la parésie. L'animal heurte de la tête contre la table; l'inquiétude persiste.
- 3.08 l'animal s'étend sur le ventre, la tête abaissée.
- 3.10 un léger nystagmus apparaît. Le lapin se calme.
- 3.11 quand on l'excite, le lapin réagit très brusquement. Couché sur le flanc, il présente des mouvements brusques pour se remettre sur le ventre.
- 3.13 respiration 168, très inégale, tantôt rapide, tantôt fortement ralentie.
- 3.14 nystagmus net. Le lapin s'est calmé.

- 3.15 respiration très lente: 42 inspirations p. m. Réfl. cornéen très vif, réfl. palpébral normal, réfl. patellaire normal.
- 3.17 respiration 35. Quand on couche le lapin sur le flanc, il essaye encore faiblement de se relever, mais n'y parvient plus.
- 3.20 de temps en temps surviennent quelques secousses subconvulsives.
- 3.23 même état. Pupille plutôt élargie.
- 3.24 respiration 27.
- 3.27 les secousses perdent de leur intensité et disparaissent. Nystagmus moins vif.
- 3.28 respiration: 29 i. p. m.
- 3.30 état général: lapin parfaitement tranquille, couché sur le flanc. Respiration calme. Léger nystagmus.
- 3.32 respiration 30.
- 3.33 réfl. cornéen très vif. Pupille dilatée.
- 3.34 réfl. palpébral normal, réfl. patellaire vif. Le lapin ne répond que très faiblement à des chocs sur la table.
- 3.36 Quelques secousses spontanées.
- 3.40 température 36,6°. Forte cyanose du museau.
- 3.41 respiration 30.
- 3.45 respiration 30. Etat général: tranquillité parfaite.
- 3.47 Soudain apparaissent des secousses convulsives violentes et généralisées. L'accès dure environ 40 secondes, puis le calme revient. Respiration 32.
- 3.50 Les réflexes cornéen et patellaire sont vifs. Réfl. palpébral normal.
- 3.51 nouvelle crise convulsive, plus prolongée. Nystagmus continue, mais ralenti et faible.
- 3.56 miction. De temps en temps une faible secousse.
- 4.00 respiration 30. Toujours forte cyanose. Faibles secousses à de petites intervalles de temps.
- 4.03 péristaltisme visible.
- 4.07 respiration 29.
- 4.13 respiration 29. Etat général: très calme.
- 4.22 respiration 29. nystagmus est en train de disparaître.
- 4.28 de nouveau rares secousses subconvulsives.
- 4.30 température 35,5°.
- 4.40 respiration 29. Réfl. cornéen et palpébral normaux. Réfl. patellaire un peu vif.
- 4.42 miction. Etat général: tout à fait tranquille. Nystagmus nul.
- 6.30 le lapin s'est couché sur le ventre, à demi réveillé; il y a eu défécation abondante. Respiration 44. Réfl. cornéen et palpébral normaux. Réfl. patellaire normal.
- 6.50 il est dressé sur ses quatre pattes. La tête est encore baissée, les mouvements sont ébrieux.
- 7.07 respiration 45. Le lapin est encore demi-somnolent.
lendemain: rétabli.

Expérience III. — Lapin C. 2700 gr. ♂.

Injection intra-veineuse de Chloralosane 0,02 gr p. kg —
10,8 cc de sol. à 5 ‰.

21 janvier 1926.

2.55—3.00 injection.

3.01 respiration: 102 inspirations par minute.

3.02 pouls 261.

3.03 réfl. patellaire et cornéen normaux.

3.06 température 38,1°. L'animal est craintif.

3.10 Le lapin est calme. Ne se laisse point renverser.

3.21 aucun nystagmus, l'animal ne présente rien de particulier; état général: tranquillité parfaite.

3.37 respiration 51. Réflexes cornéen, palpébral et patellaire normaux. Très calme.

3.46 éternuements.

4.02 l'état général n'est pas changé. Le lapin se tient tranquillement sur ses pattes.

4.04 respiration 33. Pas de nystagmus. La pupille présente une forte mydriase (7—8 mm).

4.06 réfl. patellaire et palpébral normaux; réfl. cornéen assez vif. L'animal, par suite de l'examen des réflexes, fait quelques mouvements.

4.07 pulsations 249.

4.12 température 38,9°.

4.33 respiration 54.

4.35 réfl. palpébral et patellaire normaux. Réfl. cornéen un peu vif. Le lapin, réveillé, reprend l'aspect normal.

4.38 commence à renifler. Température 38,8°.

4.40 pouls 249.

5.00 se met à ronger une betterave qu'on lui présente.

5.20 respiration: 48. Les 3 réflexes sont redevenus normaux.

5.21 pouls: 285. •

5.25 température 38,2°. Le lapin paraît être parfaitement rétabli.

b) Chloralose.

Une comparaison des procès-verbaux d'expérience que nous venons de relater avec ceux qui vont suivre ne permet guère de déceler des différences notables entre nos deux corps. Aussi, au lieu de répéter ce que nous venons de décrire, en détaillant les effets déjà bien connus du chloralose, préférons-nous ajouter un petit chapitre comparatif pour démontrer les différences trouvées entre l'ancien chloralose et le chloralosane.

Expérience IV. — Lapin A. 2000 gr. ♂.

Injection intra-veineuse de Chloralose 0,05 gr p. kg 20 cc
de sol. à 5°₀₀.

9 janvier 1926.

2.56—3.00 injection.

3.02 Le lapin paraît normal, reste calme.

3.05 commence à manifester de l'inquiétude, renifle. Le train postérieur se parésie; la démarche devient ébrieuse.

3.07 la parésie apparaît aussi à l'avant-train.

3.10 réflexe patellaire vif, réfl. cornéen normal, le nystagmus s'installe. Le lapin se calme. Il a de la peine à se redresser quand on le couche sur le flanc. Toutefois il résiste assez énergiquement à nos tentatives de le renverser.

3.14 pouls 240. L'animal traîne les pattes postérieures.

3.21 chute spontanée du lapin sur le flanc. Il se redresse, tombe à nouveau et reste couché. Péristaltisme visible.

3.24 le lapin se calme de plus en plus.

3.29 présente encore des soubresauts et se redresse lorsqu'on le couche sur le flanc.

3.30 péristaltisme vif; défécation. L'animal baisse la tête.

3.37 respiration: 42 inspirations par minute, pouls 168.

3.40 réflexes patellaires et cornéen vifs.

3.43 température 37,4°.

3.50 le nystagmus a disparu. Réflexes exagérés.

3.53 pouls 183, respiration 32 (minimum) péristaltisme fort. Le lapin est couché sur le flanc et ne présente aucun mouvement.

4.23 quelques faibles secousses surviennent, le péristaltisme continue.

4.25 la réflectivité est exagérée.

4.28 pouls 196. Respiration 36.

4.35 température 37,1°. Le lapin, bousculé, exécute alors quelques mouvements.

5.00 nous trouvons le lapin redressé sur les pattes antérieures; mais le moindre heurt suffit à le jeter sur le flanc. Les réflexes restent vifs.

5.04 pouls 246; respiration 38.

5.11 Le lapin parvient à se maintenir en position normale.

5.18 il redresse la tête.

5.24 l'exagération des réflexes persiste.

5.26 respiration 192. Le lapin se tient solidement sur ses quatre pattes; mis sur le flanc, il se redresse spontanément pour se remettre en position normale; nous constatons cependant que la parésie des membres persiste encore. Le lendemain l'animal est rétabli.

Expérience V. — Lapin B. 2400 gr. ♂.

Injection intra-veineuse de Chloralose 0,08 gr p. kg 38,56 cc
de sol. à 5 ‰.

5 février 1926.

2.47—3.00 injection. Le lapin, très agité pendant l'injection, se calme au bout de 2 à 3 minutes.

3.05 est couché immobile sur le flanc. La parésie est déjà avancée: lorsqu'on renverse le lapin, il ne réussit plus à se redresser.

3.09 les réflexes sont normaux.

3.15 Le lapin se laisse mettre sur le dos, mais n'y reste cependant pas longtemps.

3.17 nystagmus lent. Légère cyanose.

3.24 respiration: 42 insp. p. m. Etat général très calme.

3.25 la réponse à des coups sur la table est faible. Mais les réflexes sont légèrement exagérés.

3.40 l'état général n'a pas changé: sommeil profond sans la moindre agitation. Réflexes assez vifs.

3.41 respiration 37. La réponse réflexe aux excitations brusques est devenue plus vive.

3.46 température 37,8.

3.49 nous voyons apparaître des secousses subconvulsives généralisées. Nystagmus. Mydriase.

3.50 Secousses par intermittence. Réflexe cornéen vif.

4.04 on entend des râles bronchiques. De rares secousses spontanées assez violentes surviennent à intervalles espacés.

4.14 respiration 36. Les réflexes sont devenus normaux. L'animal, dormant profondément, présente un état général calme.

7.05 le lapin est réveillé; il se tient en position normale. Les réflexes sont normaux. Respiration 48.

8.05 nous n'observons plus rien de particulier dans l'état du lapin.

Expérience VI. — Lapin C. 2630 gr. ♂.

Injection intra-veineuse de Chloralose 0,02 gr p. kg 10,55 cc
de sol. à 5 ‰.

14 janvier 1926.

2.50 température 36,2°. Respiration: 102 inspirations par minute.

2.55—3.00 injection.

3.02 ne présente aucun phénomène particulier, à peine une légère inquiétude.

3.05 réflexe pat. un peu amoindri. Réflexe cornéen normal.

3.08 respiration 78. Pas de nystagmus.

- 3.16 le lapin, bien tranquille en position normale, ne se laisse pas renverser sur le flanc. Présente de temps en temps quelques mouvements.
- 3.26 respiration 57.
- 3.27 réfl. patellaire assez vif. Réfl. cornéen légèrement paresseux.
- 3.30 l'animal manifeste de la somnolence, tout en restant en position normale. L'arrière-train paraît légèrement parésié.
- 3.41 température 37°.
- 3.45 bien que présentant une parésie nette des pattes postérieures, le lapin commence à manger.
- 3.49 respiration 52. Réflexes patellaire et cornéen normaux.
- 4.21 la parésie de l'arrière-train n'a pas encore disparu; l'animal se tient tranquillement en position normale.
- 4.23 respiration 69.
- 4.26 pouls: environ 240.
- 4.28 température 37,3°.
- 5.00 le lapin est rétabli.

Les différences d'action du chloralosane et du chloralose chez les lapins.

Les expériences faites sur les lapins nous démontrent qu'il y a des différences nettes entre l'action du chloralosane et celle du chloralose.

Sommeil. Dans toute la série d'expériences, depuis 0,02 gr jusqu'à 0,08 gr p. kg, nous trouvons avec le chloralosane, d'une façon régulière et certaine, un sommeil plus prolongé qu'avec le chloralose.

Réflexivité. Des doses de 2, 3, 4 cg p. kg des deux médicaments n'ont aucune influence sur l'intensité des réflexes. Dans la grande majorité des expériences où une hyperréflexivité existe, elle est moins marquée avec le chloralosane qu'avec le chloralose. Cependant il faut insister sur le fait qu'elle n'a pas disparu avec le chloralosane (comme le prétendent Chevalier et Cherbuliez). Elle a été observée dans nos expériences, mais d'une façon atténuée, à partir d'une dose de 5 cg p. kg. Des quatre lapins qui ont reçu 5 cg p. kg de chloralosane un seul présenta une exagération faible des réflexes; les trois autres les gardèrent normaux. Par contre les 3 lapins auxquels on avait administré

5 cg p. kg de chloralose, ont tous manifesté une hyperréflexivité nette. Tandisqu'avec 6 ou 8 cg de chloralosane et de chloralose nous observâmes chez notre lapin une différence nette de l'action convulsivante, l'animal qui reçut 7 cg p. kg de chaque substance, ne fut altéré dans sa réflexivité ni par l'une, ni par l'autre. L'exagération des réflexes ne s'observe donc pas constamment, même avec le chloralose; il y a là sans doute les différences individuelles quant à la sensibilité réflexe qui entrent en ligne de compte.

Respiration. La diminution du nombre des inspirations est toujours forte, que nous expérimentions avec le chloralosane ou avec le chloralose. Mais nous constatons que le chloralosane déprime plus énergiquement la respiration que ne le fait le chloralose, ce qui correspond à l'activité et la toxicité plus fortes du premier. A notre avis ces phénomènes s'expliquent rationnellement quand on admet que le chloralosane est le résultat d'une purification du chloralose, c'est à dire, d'une élimination de substances peu narcotiques, mais par contre fortement convulsivantes (parachloralose). Un poids donné de chloralosane représente donc un poids plus élevé de chloralose.

II. Effet sur les Systèmes respiratoire et cardio-vasculaire.

Les effets respiratoires et cardio-vasculaires du chloralosane et du chloralose ont été étudiés à l'aide du kymographion de Ludwig, mis en rapport avec l'animal par la carotide. Les injections ont été effectuées moyennant une canule introduite dans l'artère fémorale droite, au niveau du triangle de Scarpa; nous avons administré le chloralosane et le chloralose, soit par doses fractionnées de 2 cg p. kg d'animal toutes les 5 minutes, soit par doses massives.

Pour pouvoir mieux comparer l'action des doses fractionnées des deux corps, nous avons exécuté nos expériences d'une manière aussi semblable que possible, en injectant 2 cg p. kg toutes les 5 minutes.

Nous avons étudié l'action de doses massives, en faisant deux expériences avec chaque substance.

A. Doses fractionnées.

a) Chloralosane.

Expérience I.

22 I. 26. Lapin ♂ 2100 gr (Papillon suisse). Injections intra-artérielles (art. fém. dr.) de Chloralosane à 5‰. Doses fractionnées de 2 cg p. kg = 8,4 cc toutes les 5 minutes.

Heure	Pr.	Pls.	Rsp.	Observations
2.58	105	264	64	Mise au Kymographion
2.59	105	252	64	
3.00	106	246	60	1 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralosane à 5‰
3.01	102	258	58	Pupille 5 mm
3.02	104	252	56	Réfl. cornéen + Réfl. palp. normal
3.03	105	252	56	Réfl. patellaire vif
3.04	106	246	52	

Heure	Pr.	Pls.	Rsp.	Observations
3.05	108	248	52	2 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralosane à 5‰ = 4 cg p. kg au total
3.06	104	240	52	
3.07	102	246	50	Réfl. pat normal
3.08	102	246	48	Pupille 6 mm
3.09	106	240	48	Réfl. cornéen vif
3.10	107	240	46	3 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralosane à 5‰ = 6 cg p. kg au total
3.11	104		44	
3.12	94		42	
3.13	95		43	
3.14	116		43	
3.15	109	252	44	4 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralosane à 5‰ = 8 cg p. kg au total
3.16	108	246	40	Pupille 5 mm
3.17	104		38	Réfl. cornéen paresseux
3.18	106	240	36	Réfl. palpébral paresseux
3.19	104		36	
3.20	101		36	5 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralosane à 5‰ = 10 cg p. kg au total
3.21	102	234	36	
3.22	101		34	
3.23	100	228	34	Nystagmus
3.24	102		32	
3.25	100	228	32	6 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralosane à 5‰ = 12 cg p. kg au total
3.26	100		30	Réfl. pat. normal. Réfl. palp. paresseux Réfl. cornéen paresseux. Pupille 6 mm
3.27	98	228	30	Etat général très tranquille
3.28	98		28	Coups sur plateau se traduisent par légères secousses reflexes
3.29	100	228	28	7 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralosane à 5‰ = 14 cg p. kg au total
3.30	98		28	Pupille 6—7 mm
3.31	96	222	28	Réfl. cornéen normal
3.32	94		28	Réfl. palpébral normal Etat général: Tranquillité parfaite
3.33	95	216	26	
3.34	94		26	8 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralosane à 5‰ = 16 cg p. kg au total
3.35	90	210	24	Pupille 5—6 mm. Léger Nystagmus
3.36	88		24	Coups sur plateau: Pas de mouvements réflexes
3.37	88	210	24	Réfl. pat. normal. Nystagmus a presque disparu

Heure	Pr	Pls.	Rsp.	Observations
3.38	86		24	Réfl. cornéen paresseux; Réfl. palp. normal; Pupille 5—6 mm
3.39	88	204	24	9 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralosane à 5‰ = 18 cg p. kg au total
3.40	86		24	Réfl. pat. très vif; Pupille 6—7 mm
3.41	85	200	22	Réfl. cornéen très paresseux
3.42	85		22	Réfl. palpébral normal
3.43	85	204	20	10 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralosane à 5‰ = 20 cg p. kg au total
3.44	84		20	Réfl. cornéen aboli
3.45	83	198	20	Réfl. palp. normal; Réfl. pat. plutôt vif. Larmoiement. Nystagmus très léger
3.46	82		20	Etat général: Tranquillité parfaite
3.48			18	
3.50			16	11 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralosane à 5‰ = 22 cg p. kg au total
3.52			15	
3.53	75	186	14	12 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralosane à 5‰ = 24 cg p. kg au total
3.54	67	186	13	Pupille 7 mm. Nystagmus 0.
3.55	63	186	12	Réfl. cornéen à peine perceptible. Réfl. palpébral paresseux, R. pat. norm.
3.56	108		3	Arrêt de la Respiration. <i>Respiration artificielle.</i>
3.57	175	186	R. A.	La pression atteint un Maximum de 175 mm
3.58	94			
3.59	74	192	..	Réfl. patellaire faible
4.00	70			
4.01	60	186	..	
4.02	53			13 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralosane à 5‰ = 26 cg p. kg au total
4.03	48	186	..	Nystagmus 0. Pupille 7—8 mm. Réfl. cornéen très faible. R. palp normal.
4.04	46			Larmoiement. Réfl. pat. peu net
4.05	44	186	..	Choc sur plateau se traduit par faible secousse dans patte déliée.
4.06	42			Réfl. cornéen nul. Pupille 7 mm.
4.07	40	174	..	14 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralosane à 5‰ = 28 cg p. kg au total
4.08	41			
4.09	40	192	..	Réfl. pat. faible. Réfl. palp. très faible. Pupille 6—7 mm
4.10	39			

Heure	Pr.	Pls.	Rsp.	Observations
4.11	38	156	R.A.	
4.12	38			15 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralosane à 5‰ ₀₀ = 30 cg p. kg au total
4.13	37	156		
4.14	37		R.A.	Réfl. pat. normal. Réfl. cornéen nul
4.15	37	150	..	Réfl. palp. très paresseux. Pupille 7 mm
4.16	36			16 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralosane à 5‰ ₀₀ = 32 cg p. kg au total
4.17	37	144	..	Larmoiement. Nystagmus 0.
4.18	37			Réfl. palpébral 0; Réfl. cornéen 0
4.19	36	144	..	
4.20	36			17 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralosane à 5‰ ₀₀ = 34 cg p. kg au total
4.21	37	138	..	
4.22	39			18 ^e et 19 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralosane à 5‰ ₀₀ = 38 cg p. kg au total
4.23	43	132	..	
4.24	42			Réfl. pat. normal
4.25	42	126	..	Réfl. palpébral très faible
4.26	46			20 ^e et 21 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralosane à 5‰ ₀₀ = 42 cg p. kg au total
4.27	44	126	..	
4.28	47			22 ^e et 23 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralosane à 5‰ ₀₀ = 46 cg p. kg au total
4.29	46	126	..	
4.30	46			Réfl. patellaire normal
4.31	49	120	..	24 ^e et 25 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralosane à 5‰ ₀₀ = 50 cg p. kg au total
4.32	48			
4.33	47	120	..	Réfl. palp. normal
4.34	50			26 ^e et 27 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralosane à 5‰ ₀₀ = 54 cg p. kg au total
4.35	48	120	..	
4.36	47			
4.37	47	114	..	
4.38	50			28 ^e et 29 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralosane à 5‰ ₀₀ = 58 cg p. kg au total
4.39	48	114	..	Réfl. pat. faible
4.40	48			
4.41	47	108	..	
4.42	46			
4.43	49	108	..	30 ^e et 31 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralosane à 5‰ ₀₀ = 62 cg p. kg au total

Heure	Pr.	Pls.	Rsp.	Observations
4.44	48	108	"	
4.45	50	108	"	Réfl. pat. à peine perceptible
4.47	47	108	"	32 ^e et 33 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralosane à 5 ^o / ₁₀₀ = 66 cg p. kg au total
4.48	51		R.A.	
4.49	49	108	"	Réfl. pat. nul
4.50	51			34 ^e et 35 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralosane à 5 ^o / ₁₀₀ = 70 cg p. kg au total
4.51	49	108	"	
4.52	49			Coups sur plateau ne se traduisent par aucune réaction
4.53	49	108	"	36 ^e et 37 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralosane à 5 ^o / ₁₀₀ = 74 cg p. kg au total
4.54	49			
4.55	48	108	"	
4.56	52			38 ^e et 39 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralosane à 5 ^o / ₁₀₀ = 78 cg p. kg au total
4.57	50	102	"	
4.58	48			40 ^e et 41 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralosane à 5 ^o / ₁₀₀ = 82 cg p. kg au total
4.59	49	102	"	
5.00	49			
5.01	48	102	"	42 ^e et 43 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralosane à 5 ^o / ₁₀₀ = 86 cg p. kg au total
5.02	49			
5.03	49	102	"	
5.04	50			
5.05	49	102	"	Injection d'Adrénaline, V gtt ^{es}
5.06	145	102	"	Section des 2 Pneumogastriques
5.07	138	120	"	
5.08	112			
5.09	97	108		Arrêt 5 minutes.
5.14	55		"	
5.15	50	102		
5.16	48	102	"	
5.17	46	102	"	Inj. de Teint. de Strophantus 1 1/2 cc.
5.18	112	102	"	
5.19	82			
5.20	71			
5.21	77			
5.22	73			
5.23	69			
5.25	54			Inj. de Teint. de Strophantus 1 cc
5.26				Syncope. Mort.

Arrêt de la Respiration à la dose de 24 cg p. kg à la 56^e minute. L'arrêt du coeur n'est pas obtenu par le Chloralosane. Mort par inj. de Strophantus.

Dose totale: 88 cg p. kg.

Autopsie.

Intestin: pâle
Vessie: environ 100 cc d'Urine. Albumine 0
Reins: normaux
Poumons: noyaux hyperémisés aux bases.

Résumé.

Respiration. Ce qui nous frappe en examinant le tracé de la respiration, c'est l'abaissement parfaitement régulier et progressif du nombre des inspirations, de sorte qu'une courbe, établie au moyen du nombre des inspirations comptées de 5 en 5 minutes (60, au moment de l'injection, 52, 46, 44, 36, 32, 28, 24, 24, 20, 16, 12 par minute) se rapproche d'une ligne droite. La chute du nombre des mouvements respiratoires s'accélère peu avant l'arrêt complet de la respiration.

Pression. Tout d'abord il se produit une faible surélévation de la pression artérielle; après 18 minutes elle revient à sa valeur initiale de 106 mm de mercure. A partir de ce moment elle tombe assez rapidement et irrégulièrement jusqu'à 63 mm de Hg (3 h 55, soit 55 minutes après le début de l'expérience) à ce moment surviennent les premiers symptômes de l'asphyxie: la pression monte et atteint 175 mm de Hg au moment de l'arrêt de la respiration, pour retomber, après les premières 5 minutes de la respiration artificielle, jusqu'à 40 mm environ; elle se maintiendra approximativement à ce niveau. Après être tombée, 1 h 20 m après l'expérience, à 36 mm de Hg, elle monte sous l'influence de nouvelles injections de chloralosane jusqu'à 50 mm. Les injections d'adrénaline et de teinture de strophantus, 2 h après le début de l'expérience, influent puissamment sur la pression; celle-ci atteint brièvement des sommets de 145 et de 112 mm de Hg; une chute brusque et rapide précède la mort.

Pulsations. Le tracé des pulsations présente une diminution assez régulière; de 246 pulsations par minute, au début, le chiffre en descend jusqu'à 102. Au moment de l'arrêt de la respiration le coeur bat avec une régularité tout à fait normale.

Etat général. Durant toute l'expérience le lapin est resté parfaitement tranquille: aucune secousse subconvulsive n'est survenue.

Les réflexes, un peu vifs au début de l'expérience, redeviennent normaux après environ 20 minutes. 1 h à 1 h 14 après la 1^{re} injection ils sont paresseux. Le réfl. cornéen est aboli à 4 h 06, le patellaire seulement à 4 h 49.

Le nystagmus était constatable de 3 h 23 à 3 h 50.

La réponse à des coups sur la table d'expérience n'a jamais été violente.

La respiration se traduisait toujours dans la courbe de la pression artérielle par des ondulations nettes et régulières.

Au lieu d'encombrer ce travail par des chiffres trop nombreux et d'exposer d'une façon détaillée toutes nos expériences au kymographion, nous nous bornerons à relater les points de comparaison intéressants que nous avons trouvés dans les deux autres expériences exécutées d'une manière identique.

Il y a lieu, tout d'abord, d'insister sur la concordance remarquable des phénomènes d'intoxication observés chez les trois lapins. L'arrêt de la respiration survenu chez le premier lapin à la 56^{me} minute, se produit chez le second à la 54^{me} et chez le troisième également à la 54^{me} minute, après injection de doses fractionnées de 2 cg p. kg toutes les 5 minutes. Chez les trois lapins la dose de 24 cg p. kg de chloralose a amené la paralysie du centre respiratoire.

Nous verrons plus tard, qu'avec l'ancien chloralose nous n'observons pas une pareille uniformité d'action.

Si nous comparons maintenant le 3 courbes de respiration, nous pouvons presque les superposer, tant elles se ressemblent. Les trois courbes affectent une ligne descendante presque droite, indiquant une action toxique proportionnellement progressive (v. fig. page 69).

Quant aux courbes de la pression, elles sont loin d'être aussi semblables: cependant nous y trouvons beaucoup plus d'ana-

logie que chez celles obtenues par le chloralose que nous décrirons plus loin. — Ce que nous constatons partout c'est une augmentation de la pression pendant le premier quart d'heure de l'expérience, peu marquée dans la première et la seconde, plus importante dans la troisième; les trois courbes nous montrent que la pression revient au bout de la première demi-heure, à son niveau normal. Puis elle commence à baisser plus ou moins rapidement. Tandis qu'une des courbes descend lentement et régulièrement jusqu'au niveau de 60 mm environ, les deux autres font une chute assez rapide pour arriver au même niveau de 60 mm de mercure. L'élévation asphyxique de la pression se présente de trois façons différentes: une courbe s'élève jusqu'à 90 mm, l'autre à 70 mm, et la troisième présente une élévation à peine marquée.

Une fois la respiration artificielle établie, les courbes deviennent identiques, et se maintiennent assez régulièrement au niveau de 35 mm de mercure environ, quoique nous ayons continué les injections de doses fractionnées de chloralosane, jusqu'au moment, où nous avons injecté aux lapins de l'adrénaline et du strophantus; ces injections ne tardent pas à déterminer des élévations aussi brusques que fugitives de la pression. Celle-ci atteint des sommets de 145 et 112 mm dans la première courbe, de 152 et 138 mm dans la seconde et de 130 et 88 mm dans la troisième courbe.

La courbe des pulsations cardiaques enfin se montre, dans la deuxième et la troisième expérience analogue à celle décrite dans la première. Un abaissement progressif et plutôt lent de la fréquence des battements du cœur les caractérise: ceux-ci sont toujours réguliers.

L'examen des courbes de la pression et du nombre des pulsations nous prouve donc que les centres cardio-vasculaires sont relativement peu atteints et que, sans l'intervention de doses toxiques de tonicardiaques qui mènent à la syncope, nous pourrions parfaitement entretenir, à l'aide de la respiration artificielle, la vie des lapins pendant des heures encore, le cœur étant réellement *ultimum moriens*.

Les 3 lapins ont présenté un état général remarquablement calme durant toute l'expérience; quelques rares secousses

subconvulsives sont survenues une seule fois chez le lapin II une demi-heure après la première injection.

La réflectivité n'a pas été la même chez les 3 lapins. Tandis que dans l'expérience décrite nous constatons une hyper-réflectivité modérée et pendant un laps de temps assez limité, nous avons vu, chez le lapin III, des réflexes exagérés jusqu'à l'approche de l'asphyxie; le lapin II tenait la moyenne entre I et III au point de vue de la réflectivité.

Les ondulations régulières de la pression dues à la respiration se retrouvent dans les 3 courbes, durant la plus grande partie de l'expérience.

L'autopsie des 3 lapins, faite immédiatement après la mort, a toujours donné les mêmes résultats: les poumons présentaient des noyaux congestifs aux bases, dus à l'asphyxie. Une forte vasoconstriction des intestins démontrait l'action de l'adrénaline. Dans les reins nous trouvions une légère hyperémie sous-corticale. La vessie était plus ou moins remplie d'urine, dont l'examen montrait la présence de sucre (décomposition du chloralosane), et l'absence d'albumine.

b) Chloralose.

L'expérience II, relevée ici d'une façon détaillée, sert de type pour trois expériences poursuivies de manière analogue à celle que nous allons décrire.

Expérience II.

17 février 1926. Injections intra-artérielles de Chloralose (Merek) à 5% par doses fractionnées de 2 cg p. kg toutes les 5 minutes.

Heure	Pr.	Pls.	Rsp.	Observations
2.59	120	268	116	Mise au Kymographe
3.00	120		104	1 ^{re} Inj. de 2 cg p. kg de Chloralose à 5%
3.01	116	260	100	Réfl. cornéen paresseux
3.02	117	258	84	Réfl. palp. normal. Larmolement
3.03	115	256	84	Resp. très variable. Polypnée. Pupille 5-6 mm
3.04	115	256	60	Réfl. pat. normal

Heure	Pr.	Pls.	Rsp.	Observations
3.05	115	256	54	<i>2^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralose à 5‰ = 4 cg p. kg total</i>
3.06	114		45	
3.07	115	260	39	Réfl. corn. diminué
3.08	115		45	Réfl. palp. normal; Resp. pat. plutôt vif
3.09	113	260	42	Nystagmus 0; Pupille 6 mm
3.10	114		37	<i>3^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralose à 5‰ = 6 cg p. kg total</i>
3.11	117	252	42	Chocs violents sur plateau n'éveillent que faibles réponses.
3.12	119		38	
3.13	119	256	40	Calme général
3.14	118		35	
3.15	109	256	38	<i>4^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralose à 5‰ = 8 cg p. kg total</i>
3.16	115		35	Réfl. corn. et palp. normaux. Réfl. pat. vif. Nystagmus 0
3.17	116	250	34	Pupille 7 mm
3.18	114		31	
3.19	108	248	35	<i>5^e Injection de 2 cg p. kg de Chloralose à 5‰ = 10 cg p. kg total</i>
3.20	120		36	
3.21	114	240		
3.23	118	236	31	
3.24	119		30	<i>6^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralose à 5‰ = 12 cg p. kg total</i>
3.25	120	236	30	Réfl. palp. paresseux; Réfl. pat. très vif
3.26	118		30	Nystagmus 0. Pupille 7
3.27	105	230	30	Calme général
3.29	107	232		<i>7^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralose à 5‰ = 14 cg p. kg total</i>
3.30	118		29	Réfl. corn. paresseux, Réfl. palp. normal; Réfl. pat. vif
3.31	118		30	Pupille 7 mm; Nystagmus 0
3.35			27	Arrêt 2 minutes $\frac{1}{2}$
3.38	108	238	23	<i>8^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralose à 5‰ = 16 cg p. kg total</i>
3.40	110	228	24	Nystagmus léger
3.41			24	Réfl. corn. paresseux; Réfl. palp. normal
3.42	109	220	24	Réfl. pat. vif
3.42				<i>9^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralose à 5‰ = 18 cg p. kg total</i>
3.44	113	220	24	Quelques faibles secousses spontanées
3.45				Chocs sur le plateau d'expérience donne réponses assez vives dans patte déliée

Heure	P.	P.S.	Resp.	Observations
3.40	111	220	24	Légères secousses spontanées et rythmées dans membres ant.
3.47	116			10 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralose à 5‰ = 20 cg p. kg total
3.48	119	228	24	Secousses subconvulsives pendant 3½ minutes
3.49				Réfl. corn. vif; Réfl. palp. normal; Réfl. pat. vif. Pupille 7 mm. Nystagmus
3.50	114	232		Chocs sur plateau exagèrent les secousses spontanées
3.52	116	224	24	11 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralose à 5‰ = 22 cg p. kg total
3.53			18	Réfl. corn. très paresseux. Réfl. pat. normal
3.54	112	226	22	Réfl. palp. normal. Larmoiement. Pupille 8 mm
3.55	109		22	Calme général
3.56	109	202	21	12 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralose à 5‰ = 24 cg p. kg total
3.58	112	182	20	Réfl. corn. aboli. Nystagmus 0
3.59			19	Réfl. palp. paresseux. Réfl. pat. très paresseux
4.00	111	228	18	Pupille 8 mm
4.01			18	Chocs sur plateau: 3 réponses réfl. assez fortes; puis épuisement
4.02	118	220	18	13 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralose à 5‰ = 26 cg p. kg total
4.04	107	220	18	Réfl. pat. aboli. Réfl. cornéen aboli. Réfl. palp. faible
4.06	106	216	10	14 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralose à 5‰ = 28 cg p. kg total
4.08	108	208	9	Calme général
4.10	108	200	7	
4.11	100		7	15 ^e Inj. de 2 cg p. kg de Chloralose à 5‰ = 30 cg p. kg total
4.14	94	182	5	Arrêt de la Respiration
4.16			0	<i>Respiration artificielle</i>
4.17	172		R.A.	Pression atteint un max. de 172 mm
4.20	110	126	—	1 extrasystole toutes les 4—8 pulsations
4.22	90			R.A. interrompue. R. spontanée ne reprend pas
4.24	94	144	R.A.	
4.25	88			L'animal est sacrifié.

Arrêt de la respiration à la 74^e minute après injection de 30 cg p. kg.

A u t o p s i e.

Poumons: oedème, congestion des bases.
 Reins: légère hyperémie sous-corticale
 Vessie: environ 110 cc. d'urine
 Fehling: très +
 Albumine: 0

R é s u m é.

Respiration. Contrairement à la courbe respiratoire progressivement descendante, produite par l'administration de chloralosane nous observons ici une courbe présentant deux chutes assez brusques de la fréquence de la respiration, au début et à la fin de l'expérience, et une partie médiane en plateau. (Les chiffres des inspirations pris de 5 en 5 minutes, sont les suivants: 104, 54, 38, 38, 36, 30, 29, 27, 24, 24, 24, 22, 18, 11, 7, 2.)

Pression. Le tracé de la pression se maintient à un niveau à peu près constant jusqu'à l'arrêt de la respiration, à part quelques légères oscillations (de 10 à 15 mm Hg).

L'approche de l'asphyxie se traduit par une hausse considérable, mais passagère de la pression (172 mm). Dès que fonctionne la respiration artificielle, la pression baisse assez brusquement; elle tombe jusqu'à 40 mm, puis remonte enfin à 74 mm sous l'action de 6 gouttes d'adrénaline. Nous observons les ondulations respiratoires pendant la plus grande partie de l'expérience.

Pulsations. Leur fréquence diminue progressivement de 265, au commencement, à 182, par minute, au moment de l'arrêt de la respiration.

Réflexivité. Bien que nous ne constatons pas des réflexes très exagérés (ce n'est que le réflexe patellaire qui est vif durant toute l'expérience), le lapin arrive, 48 minutes après l'injection, à un état très agité; pendant trois minutes et demie le kymographion enregistre des secousses convulsives, qui ne sont d'ailleurs pas de nature asphyxique, l'arrêt respiratoire ayant lieu seulement à la 74^{ième} minute.

Les tracés obtenus dans les deux autres expériences au kymographion, avec injections de doses fractionnées de 2 cg p. kg de chloralose, n'ont que fort peu de ressemblance entre-elles, à l'encontre de ceux du chloralosane.

Respiration. Ce ne sont que les tracés de la respiration qui présentent encore une assez grande analogie. Elles dessinent, comme la courbe de la première expérience, un plateau approximativement horizontal précédé et suivi d'une chute (v. fig. page 60).

Pression. Les tracés de la pression par contre sont d'une dissemblance frappante. Si la pression se maintient à peu près constante dans la première expérience, par contre dans la seconde la pression initiale de 117 mm monte à 135 mm en 15 minutes, et baisse ensuite plus ou moins rapidement, jusqu'à tomber à 50 mm, avant l'élévation asphyxique; elle remonte ensuite sous l'influence de fortes doses de chloralose (10 cg p. kg à la fois). Les injections d'airémaline et le strophantus déterminent des hausses marquées de la pression, jusqu'à 156 mm. — Le troisième tracé de la pression est à peu près une moyenne entre les 2 autres: il est caractérisé par le maintien du niveau à 90—100 mm pendant la première demi-heure; puis survient une descente lente et régulière; avant l'arrêt de la respiration la pression est à 78 mm.

Pulsations. Les tracés des pulsations ont toujours le même caractère général: une fréquence progressivement diminuée du pouls, avec par ci par là une légère tendance à la reprise d'un rythme plus accéléré. Le deuxième lapin, présentant un nombre de battements initial de 236, en a 160 par minute, lors du plus grand ralentissement, le troisième 124.

Toxicité. Nous avons vu que le chloralosane tuait par arrêt respiratoire nos trois lapins dans l'espace d'une heure, à la dose de 24 cg p. kg. Avec le chloralose nous sommes loin de trouver une pareille concordance.

Le lapin I de cette série arrivait à l'asphyxie après 74 minutes, ayant reçu la dose de 30 cg p. kg.

Le lapin II ne supportait que 26 cg, et le lapin III, 24 cg.

Réflexivité. Dans l'expérience décrite nous observons des secousses subconvulsives pendant 8 minutes et demie, chez le lapin II, une crise de convulsions violentes de 9 minutes. Le

lapin III, par contre, présente pendant toute l'expérience un calme parfait, semblable à celui que nous avons l'habitude de voir avec le chloralosane. Les ondulations d'origine respiratoire du tracé de la pression se retrouvent dans chaque expérience.

B. Doses massives.

Pour contrôler les phénomènes produits par l'injection de fortes doses, nous avons fait quatre expériences au kymographion:

2 avec le chloralosane (12 et 14 cg p. kg).

2 avec le chloralose (14 et 18 cg p. kg).

Nous publierons les deux expériences faites avec 14 cg, pour mieux comparer les effets cardio-vasculaire et respiratoire.

a) Chloralosane.

Expérience III.

3 février 1926. Lapin ♀ 2550 gr. Injections intra-artérielles (art. fém. dr.) de Chloralosane à 5‰. Dose massive de 14 cg p. kg, soit 71,4 cc.

Heure	Pr.	Pls.	Rsp.	Observations
2.58	101		108	Mise au Kymographion
2.59	105	324	116	
3.00	105	318	100	Début de l'Injection massive de 14 cg p. kg de Chloralosane à 5‰
3.01	111	316	84	soit 71,4 cc.
3.02	112	310	56	
3.03	111	306	48	Pupille 7—8 mm
3.04	107	288	40	
3.05	106	288	40	Fin de l'Injection
3.06	96	294	38	Réfl. cornéen paresseux. Réfl. palpébral normal. Nystagmus 0. Réfl. pat. vif
3.07	96		32	Chocs sur le plateau éveillent violentes secousses réflexes
3.08	91	294	29	
3.09	94	300	28	
3.10	98		28	

Heure	Pr.	Pls.	Rsp.	Observations
3.11	98	300	22	Larmoiement
3.12	89	294	19	Pupille 7 mm. Réfl. cornéen très paresseux. Réfl. palpébral normal
3.13	86	288	22	Réfl. patellaire vif
3.14	89	288	23	Chocs sur plateau révèlent l'hyperréflexivité
3.15	88	294	23	
3.16	91	300	22	Sang foncé
3.17	86	306	20	
3.18	85	300	18	Réflexe cornéen presque aboli
3.19	87	294	19	Réfl. palpébral diminué
3.20	88	294	19	
3.24	91	288	16	
3.25	88		14	Réfl. pat. vif. Péristaltisme
3.26	88	200	13	Réfl. cornéen à peine perceptible
3.27	87		12	
3.28	106	282	10	2 Secousses convulsives
3.29	99	282	9	Réfl. patellaire vif
3.30	94	276	11	
3.31	97	276	10	Sang foncé
3.32	89	264	11	
3.33	102	276	6	Secousse convulsive
3.34	103	228	6	Grandes ondulations de la pression
3.35	119	168	3	Arrêt de la Respiration
3.36	96	84	1	
3.37	138	112	R.A.	<i>Respiration artificielle, pendant 2 minutes</i> la pression atteint un maximum de 138 mm
3.38	76	192	R.A.	Réfl. pat. normal
3.39	83	258	4	Réfl. cornéen encore perceptible. Quelques mouvements respiratoires spontanés
3.40	91	246	6	Chocs sur plateau éveillent mouvement réfl.: le premier une secousse violente, les suivantes des sec. atténuées
3.41	97	126	3	
3.42	36	96	0	<i>Injection de Lobéline 1 cg; aucun mouvement respiratoire spontané</i>
3.43	16	102	0	<i>Injection d'Adrenaline</i>
3.44	28	72	0	
3.45	28	78	0	Réfl. patellaire aboli
3.46	26	102	0	Réfl. cornéen aboli
3.47	14	72	0	Mort

Arrêt de la Respiration à la 35^e minute. Arrêt du coeur à la 48^e minute.

Autopsie.

Poumons: congestion des bases (due à l'asphyxie)

Foie, rate: r. d. p.

Intestin: vasoconstriction

Syst. uro-genital: cornes utérines en forte vasodilatation. La vessie contient peu d'urine; pas d'albumine.

Résumé. Une dose massive de 14 cg p. kg amène la paralysie du centre respiratoire en 35 minutes.

Respiration. Le nombre des inspirations baisse tout d'abord avec une rapidité considérable et ensuite plus lentement. Aussi nous pouvons établir une courbe qui fait une chute de 90 à 40 dans l'espace des 5 premières minutes.

A partir de ce moment le nombre des inspirations diminue de 40 à 23. La chute se ralentit: à 3 h 20 nous comptons 19 inspirations, à 3 h 25 17, à 3 h 30 encore 11. Une chute brusque termine la courbe. Cette courbe est donc déterminée par les chiffres 100, 40, 27, 23, 19, 14, 11, 3, 0.

Pression. Pendant le premier quart d'heure la pression descend de 105 à 88 mm de mercure, où elle se maintient pendant 10 minutes; sous l'influence du ralentissement respiratoire, elle monte et atteint le niveau de 119 mm au moment de l'asphyxie; de là elle tombe rapidement, sans être modifiée sensiblement par les injections d'adrénaline et de lobéline.

Pulsations. Le coeur, battant d'abord environ 300 fois par minute, se ralentit ensuite progressivement.

Réflexivité. Nous n'avons pas observé, chez ce lapin, de convulsions durant toute l'expérience; cependant quelques secousses spontanées sont survenues, et les réponses à des chocs frappés sur la table étaient violentes. — L'animal ne présentait pas de nystagmus.

Dose massive de 12 cg p. kg de chloralosane.

La seconde expérience faite avec une dose massive de 12 cg de chloralosane p. kg d'animal, nous a permis d'établir des courbes qui ressemblent à celles de l'expérience I. La dose de 12 cg ne suffisait pas à amener l'arrêt de la respiration au bout d'une

heure; nous avons alors procédé à deux injections additionnelles de 2 cg p. kg chacune. L'arrêt respiratoire survenu au bout de 74 minutes, fut obtenu par une dose totale de 16 cg p. kg.

La Respiration est caractérisée par une chute rapide de 60 à 27 pendant le premier quart d'heure de l'expérience: ensuite vient une période de trois quarts d'heure pendant laquelle le nombre des inspirations se maintient autour de vingt; le ralentissement s'accroît seulement sous l'influence des doses additionnelles.

Pression. Le tracé de la pression se rapproche beaucoup de celui décrit dans l'expérience précédente; la différence consiste dans l'abaissement plus marqué précédant l'élévation asphyxique.

Pulsations. Le coeur ne se ralentit que très lentement; le nombre descend de 260 battements à 228, dans les cinq premières minutes. Pendant très longtemps le kymographion enregistre ensuite 200 pulsations en moyenne; à l'approche de la mort seulement nous observons une bradycardie accusée.

Réflexivité. 22 minutes après le début de l'expérience le lapin est en proie à des secousses généralisées assez violentes qui persistent pendant 7 minutes; elles surviennent à de petits intervalles très réguliers; nous comptons environ 40 secousses par minute. Le réflexe patellaire est exagéré pendant la plus grande partie de l'expérience.

A l'autopsie, nous ne trouvons rien de particulier, à part la congestion des bases pulmonaires due à l'asphyxie.

b) Chloralose.

Expérience IV.

17 février 1926. Lapin 2570 gr. Injections intra-artérielles de Chloralose (Merck) à 5‰ par 1 dose massive de 14 cg p. k (= 71,96 cc) et 5 doses de 2 cg p. kg (= 10,28 cc). Dose totale = 24 cg p. kg.

Heure	Pr.	Pls.	Rsp.	Observations
2.59	102	260	99	Mise au Kymographion
3.00	102	268	96	Inj. massive de 14 cg p. kg de Chloralose à 5‰ = 71.96 cc

Heure	Pr.	Pls.	Rsp.	Observations
3.01	102	252		
3.02	98	244	78	Larmoiement
3.03	105	236	68	Pupille 3—4 mm
3.04	112	230	66	Nystagmus 0
3.05	106	224	57	Fin de l'injection
3.06	106	220	50	R. corn. et R. pal. paresseux
3.07	102	216	45	Réfl. pat. vif. Pupille 5 mm
3.08			45	Réfl. cornéen très paresseux
3.09	106	216		Chocs sur plateau éveillent légères secousses réfl. dans patte déliée
3.10			46	Pupille 6—7 mm. Nystagmus +. Réfl. pat. vif
3.11	108	214		Réfl. cornéen paresseux
3.12				Réfl. palp. paresseux
3.13	103	200	53	Calme général
3.15	104	220	42	
3.17	104	224	42	
3.19	103	224	42	Nystagmus moins intense. Pupille 7 mm
3.21	102	220	42	Réfl. corn. plutôt vif. Réfl. palp. paresseux. Réfl. pat. vif
3.23	110	234	40	
3.25	111	232	37	
3.26			34	Secousses subconvulsives qui ne ces- seront qu'après 12 minutes
3.28	112	240	40	
3.30	112	230	36	
3.31			36	Les secousses deviennent continuelles
3.33	114	240	36	
3.36	110	244	33	Les secousses s'amendent
3.37	108	228	33	Réfl. corn. diminué. Réfl. palp. paresseux. Nystag- mus vif. Réfl. pat. normal. Pupille 7 mm
3.39	105	228	31	Chocs sur plateau éveillent de violentes sec. réfl. dans les pattes
3.41	99	232	30	Calme général
3.44	96	192	29	
3.45			28	Réfl. corn. diminué. Réfl. palp. paresseux
3.46	97	196	27	Réfl. pat. normal. Pupille 7 mm. Nystagmus imperceptible.
3.47	95	182	26	
3.54	93	204	25	Calme général
3.55	89	184	24	
4.03	108	180	23	<i>Inj. de 2 cg p. kg de Chloralose à 5‰ = 16 cg p. kg total</i>
4.05	94	188	22	

Heure	Pr.	Pls.	Rsp.	Observations
4.12	92	180	20	
4.15	90	176	20	
4.17	98	184	18	<i>Inj. de 2 cg p. kg de Chloralose à 5‰</i> = 18 cg p. kg total
4.18	92	180	18	
4.26			17	<i>Inj. de 2 cg p. kg de Chloralose à 5‰</i> = 20 cg p. kg total
4.27	96	180	17	
4.28	93		17	
4.35	92	164	14	
4.40				Réfl. cornéen, palp et pat. abolis. Pupille 6—7 mm
4.41	95	158	13	<i>Inj. de 2 cg p. kg de Chloralose à 5‰</i> = 22 cg p. kg total
4.43	83	152	12	
4.49	86	146	10	<i>Inj. de 2 cg p. kg de Chloralose à 5‰</i> = 24 cg p. kg total
4.51	78	146	9	
4.52			9	
4.58	76	140	7	Calme général
5.00	81	122	5	
5.01	91	112	3	Arrêt de la Respiration
5.02			R.A.	<i>Respiration artificielle</i> la pression atteint un max. de 156 mm; puis l'animal est sacrifié.

Arrêt de la Respiration à la 120^e minute, après injection de 24 cg p. kg
de Chloralose à 5‰.

A u t o p s i e.

Poumons, intestins, reins r. d. p.

La vessie contenait environ 70 cc d'urine

Albumine 0

Fehling: très positif.

R é s u m é.

Respiration. Après une chute brusque de 98 à 46 inspirations, au cours des premières dix minutes qui suivent l'injection, la courbe dessine un abaissement lent et régulier. Les nombres des inspirations pris de 5 en 5 minutes, sont les suivants: 96, 57, 46, 42, 37, 36, 33, 30, 28, 25, 24, 22, 20, 17, 16, 14, 14, 12, 10, 8, 5.

Pression. Le tracé ne se distingue guère des autres tracés de la pression; la pression initiale de 102 mm ne subit que des variations de faible amplitude, et, tout en descendant lentement et progressivement, elle ne tombe guère au-dessous de 80 mm jusqu'à l'arrêt de la respiration.

Pulsations. Nous assistons aux phénomènes précédemment trouvés: ralentissement assez rapide au début (de 268 à 224 pulsations); ensuite abaissement lent du nombre des pulsations, qui sont au nombre de 122 au moment de l'arrêt de la respiration.

Toxicité. L'injection de 14 cg p. kg de chloralose n'est pas suffisante pour amener la paralysie du centre respiratoire au bout d'une heure. Nous avons dû procéder à cinq injections de doses additionnelles de 2 cg p. kg; et encore, avec la dose totale de 24 cg p. kg, la respiration ne s'est arrêté qu'au bout de 2 heures.

Réflexivité. L'état général reste calme pendant 25 minutes avec des réflexes peu exagérés, puis nous voyons subitement apparaître des secousses subconvulsives qui persistent pendant 12 minutes; puis le calme général se rétablit jusqu'à la fin de l'expérience.

Dose massive de 18 cg p. kg de Chloralose.

L'expérience IV n'ayant pas donné des résultats nets en ce qui concerne la dose massive mortelle, nous avons fait une autre expérience avec injection massive de 18 cg p. kg. Cette dose a suffi pour amener l'arrêt de la respiration après 56 minutes.

Respiration. La courbe de la respiration que nous établissons d'après le tracé, en prenant les nombres des inspirations de 5 en 5 minutes, est assez semblable à celle que nous avons trouvée avec la dose de 12 cg p. kg de chloralosane, avec cette différence qu'elle atteint le zéro un quart d'heure plutôt.

Immédiatement avant l'asphyxie nous observons le phénomène de la respiration dite « périodique ».

Après avoir fait fonctionner la respiration artificielle pendant 9 minutes nous l'avons suspendue. Tandis que nous n'avions pas vu réapparaître la respiration spontanée dans des conditions

semblables au cours des expériences précédentes, cette fois la respiration reprend spontanément; une à deux inspirations toutes les minutes surviennent et déterminent une légère hausse de la pression artérielle, d'ailleurs toute fugitive.

Pression: Le tracé de la pression présente des particularités assez curieuses. Après une élévation d'environ 10 mm qui suit l'injection, la pression tombe assez rapidement pendant les 40 minutes suivantes, de 105 à 70 mm. L'approche de l'asphyxie détermine une élévation passagère (146 mm), suivie d'une chute brusque à 14 mm. Une injection d'adrénaline fait remonter la pression à 180 mm. Mais cette hypertension n'est que temporaire; la mort survient sans tarder.

Pulsations. La bradycardie qui s'installe petit à petit suit assez exactement le schéma que nous connaissons de par les expériences résumées précédemment.

Réflexivité. Nous notons un calme parfait pendant toute l'expérience. Les réflexes aussi restent plus ou moins normaux.

Autopsie: Poumons, reins et intestins ne présentent rien de particulier. L'urine ne contient pas d'albumine; la réaction de Fehling est très positive.

Comparaison des quatre expériences faites avec des doses massives.

Les courbes de la respiration sont toutes caractérisées par une chute initiale de la fréquence de la respiration, chute qui tend à s'amender de plus en plus.

Les tracés de la pression artérielle n'ont que peu d'analogies entre-eux. Toutefois nous pouvons opposer ceux produits par le chloralosane, marquant, après une baisse initiale, un plateau plus ou moins étendu, puis une élévation asphyxique suivie d'une chute brusque, aux deux tracés de chloralose qui présentent entre-eux moins de concordance. Au lieu de descendre immédiatement après l'injection, la pression s'élève, au contraire, pendant quelques minutes. Tandis que le tracé de la pression du lapin ayant reçu 18 cg p. kg de chloralose va suivre, à partir de ce moment,

la ligne générale des tracés de pression du chloralosane, celui du lapin ayant reçu 14 cg p. kg se comporte tout autrement. Il remonte et descend à plusieurs reprises de 5 ou 10 mm, tout en gardant très longtemps le niveau de 90 à 95 mm. L'arrêt de la respiration ne détermine guère d'hypertension accusée.

Pulsations. Nous observons presque les mêmes modifications dans les 4 expériences. L'injection massive détermine toujours une diminution de 30 à 40 pulsations cardiaques, au bout de 5 minutes environ. Ensuite le kymographion enregistre une descente lente, uniforme du nombre des battements cardiaques; au moment où la paralysie respiratoire survient le pouls est encore relativement bon; la respiration artificielle ne change guère la fréquence du rythme cardiaque.

Au point de vue de la réflectivité, les 4 expériences ne concordent pas entièrement. Tandis que l'animal qui reçut 18 cg de chloralose, restait parfaitement tranquille, le sommeil des 3 autres était plus ou moins agité. Nous observons quelques secousses spontanées chez le lapin ayant reçu 14 cg p. kg de chloralosane; les 2 autres présentaient des crises subconvulsives assez violentes qui duraient 7 et 12 minutes.

Toxicité. Au point de vue toxique nous trouvons des effets presque identiques avec 18 cg de chloralose et 12 cg de chloralosane; une dose de 14 cg de chloralose et une de 14 cg de chloralosane par contre ne produisent pas les mêmes effets: la première amène l'arrêt de la respiration en 37 minutes; la seconde n'y parvient pas, même après une heure.

III. Résumé. Discussion.

Dans l'historique nous avons vu que, d'après Chevalier et Cherbuliez, l'hyperexcitabilité reprochée à l'action de l'ancien chloralose, ferait défaut dans celle du chloralosane.

Marie et Cohen d'autre part ont enregistré une activité plus prononcée, une toxicité plus forte du médicament purifié.

La discussion de nos résultats nous démontrera si nous pouvons confirmer ces assertions.

Dans notre chapitre traitant des propriétés physiques et chimiques, nous avons noté certaines différences de solubilité et de morphologie entre les divers échantillons de chloralose d'une part, et le chloralosane d'autre part: l'ancien chloralose est un produit, dont la solubilité dans l'eau varie de 8‰ à 3‰. Le chloralosane présente une solubilité plus grande que celle du chloralose: cette propriété sera certainement appréciée en clinique.

D'après nos expériences personnelles, le chloralosane produit, chez les **grenouilles**, un état d'anesthésie tant que les doses sont de 0,01 à 0,05 cg p. kg: 1 cg p. kg est la dose active minima, 6 cg p. kg, la dose mortelle.

Cette anesthésie est plus ou moins prononcée; elle s'accompagne d'une hyperexcitabilité réflexe accentuée tout d'abord et allant en s'affaiblissant quand la narcose devient plus profonde.

Nous avons observé dans quelques expériences le phénomène des réflexes adaptés.

Chloralose et chloralosane agissent à peu près de la même façon; ce n'est que par leur toxicité que ces deux corps diffèrent l'un de l'autre et encore assez faiblement, le chloralose étant constamment moins actif.

A titre d'exemple notons que 7 cg de chloralosane p. kg tuent la grenouille après 30 à 40 heures; la même dose de chloralose, après 40 à 50 h.

Le sommeil produit par le chloralosane est plus long et plus profond.

Enfin nous constatons des différences quant au moment d'apparition de certains phénomènes (sommeil, hyperréflexivité, etc.).

Pour les **cobayes** l'activité et la toxicité des deux corps sont plus nettement différentes. La dose active minima de chloralosane est 1/2 cg p. kg, celle du chloralose est 2 à 4 fois plus élevée (1 à 2 cg p. kg). La dose mortelle de chloralosane est de 12 à 13 cg p. kg, celle du chloralose, de 14 ou 15 cg.

Le sommeil s'installe plus rapidement sous l'influence du chloralosane. Quand la dose injectée atteint 2 à 3 cg de chloralosane, ou 4 cg de chloralose, on observe pendant tout le sommeil de l'animal un frisson continu qui est sans doute en rapport avec l'abaissement considérable de la température constamment noté. Comme tous les somnifères nos deux corps ont une action nette sur les centres régulateurs de la température. Ainsi, après injection de doses supérieures à 6 cg p. kg de l'un ou de l'autre de nos deux somnifères, nous avons vu descendre le thermomètre à 35° et même plus bas. La respiration se ralentit graduellement, et d'autant plus que la dose administrée a été plus forte. A la dose de 10 cg de chloralosane p. kg, le nombre des mouvements respiratoires s'est réduit à 18 par minute (à 22 avec la dose identique de chloralose). La respiration s'arrête complètement après une injection de 12 à 13 cg p. kg de chloralosane, de 14 à 15 cg p. kg de chloralose.

L'exagération des réflexes patellaire, palpébral et cornéen apparaît nettement, lorsque nous injectons des doses supérieures à 6 cg p. kg de chloralosane ou de chloralose: alors surviennent par intermittence des secousses subconvulsives parfois assez violentes.

Chez les **lapins** la dose active minima de chloralose est de 1 à 2 cg p. kg, celle de chloralosane de 1 cg p. kg. Nous n'avons

pas constaté, dans nos expériences, de différences notables entre les deux hypnotiques, quant à leur effet toxique (voir résumé des expériences au kymographion). Le sommeil dure 1 h environ avec la dose de 2 à 3 cg p. kg de chloralosane, 3 heures avec 6 cg, 4 heures avec 9 cg. Le sommeil produit par le chloralosane s'est montré, d'une façon régulière, plus long et plus tranquille que celui que suscite le chloralose administré à la même dose. La différence de durée, à la dose de 7 cg par exemple, est d'environ une heure, en faveur du chloralosane.

R e s p i r a t i o n. Le nombre des inspirations par minute diminue notablement dans la narcose chloralosique, et cette diminution atteint des proportions encore plus grandes quand on administre une même dose de chloralosane.

Les réflexes restent normaux tant que les doses sont inférieures à 5 cg p. kg. Les injections plus fortes produisent une hyperréflexivité, que ce soit le chloralosane ou le chloralose que nous ayons injectés. Elle est cependant moins marquée avec le nouvel hypnotique.

Sous l'influence des deux corps nous avons presque toujours vu apparaître le nystagmus, très fréquemment aussi une exagération nette du péristaltisme intestinal, et ceci avec l'un ou l'autre des deux corps.

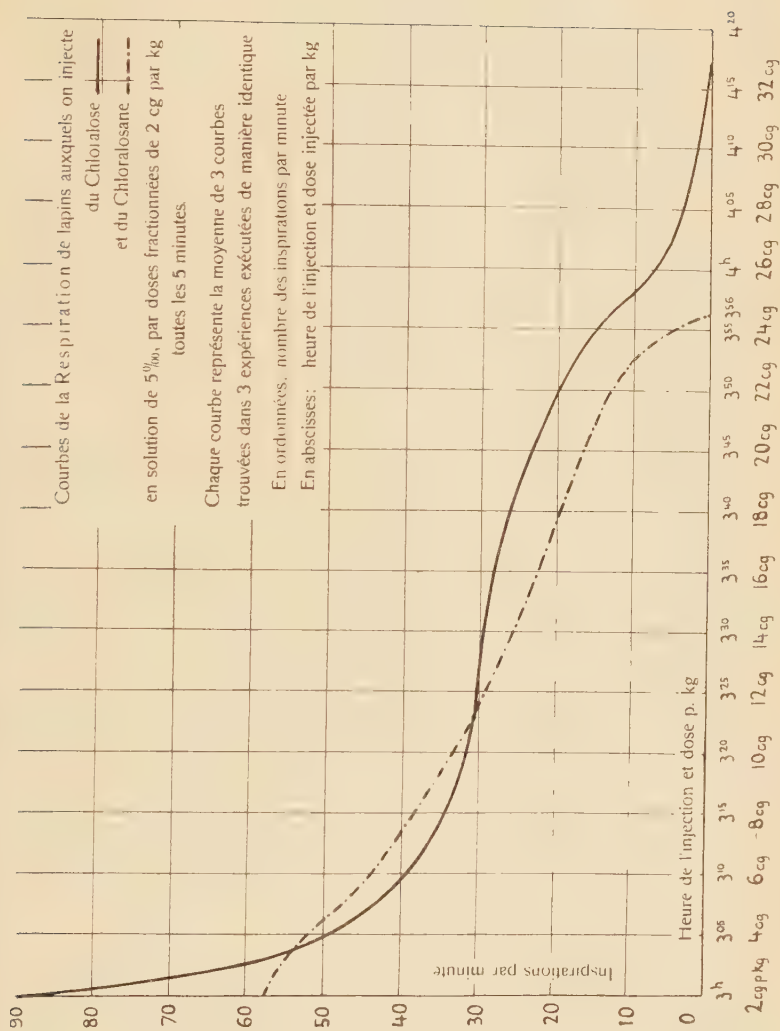
C i r c u l a t i o n.

Dans les expériences au kymographion nous avons procédé à des injections par doses fractionnées et par doses massives.

Doses fractionnées.

T o x i c i t é. Dans les 3 expériences où nous avons injecté du chloralosane, nous avons été frappé par la concordance remarquable de nos résultats: la douzième injection de 2 cg p. kg, soit une dose totale de 24 cg p. kg, provoquait régulièrement l'arrêt de la respiration.

Le chloralose par contre agit moins régulièrement; il arrêta la respiration à la dose de 24 cg dans un cas, après injection de 26 et de 30 cg dans les deux autres expériences.



Respiration. C'est le ralentissement progressif et l'arrêt final de la respiration qui caractérise l'intoxication chloralosique. Mais il y a une légère différence entre les deux corps quant à leur influence sur la fonction respiratoire. Le chloralosane diminue graduellement et très régulièrement le nombre des inspirations. Le chloralose par contre produit tout d'abord une diminution rapide; puis le nombre des mouvements respiratoires, dans l'unité de temps, reste presque stationnaire, malgré la continuation des injections, pour diminuer très rapidement et tomber à zéro quand on s'approche de la dose mortelle. Les courbes de la respiration sont presque identiques entre elles dans les expériences au chloralosane, ce qui n'est pas du tout le cas pour celles que nous a fournies le chloralose.

La pression artérielle ne subit pas de modifications caractéristiques.

On observe en général une légère augmentation de la pression à la suite des premières injections, ensuite un abaissement progressif peu considérable, plus ou moins irrégulier, puis une élévation asphyxique précédant l'arrêt de la respiration. Ni la forme, ni la vigueur des contractions cardiaques ne sont changés notablement; une bradycardie peu accusée constitue la seule modification appréciable.

La réflectivité, très peu modifiée chez les lapins qui reçoivent du chloralosane, se montrait nettement exagérée sous l'influence du chloralose; non sans exception d'ailleurs. — L'état général était remarquablement calme chez les premiers, tandis que le chloralose produisait tantôt des crises subconvulsives violentes de tout le corps, tantôt des secousses isolées survenant plus ou moins fréquemment. Un seul de nos lapins resta calme.

Les doses massives, agissant beaucoup plus brutalement, font ressortir des divergences entre le chloralosane et le chloralose surtout au point de vue de la toxicité.

Toxicité. La dose de 14 cg de chloralose p. kg. fait succomber le lapin après $\frac{1}{2}$ heure environ; 14 cg de chloralose par contre ne tue pas l'animal dans l'espace d'une heure; il

en faut injecter 18 cg p. kg pour amener la mort en 50 à 60 minutes en moyenne.

Nous pourrions donc fixer la dose toxique du chloralosane pour les lapins à environ 13—14 cg p. kg, celle du chloralose, à 15—16 cg p. kg.

La respiration se ralentit très brusquement comme il était à prévoir. La différence d'action de nos deux corps est presque nulle.

Les modifications de la pression sanguine produites par les injections de fortes doses sont approximativement celles que nous avons vues se produire sous l'influence de doses fractionnées, mais elles apparaissent d'une façon moins régulière dans les différentes expériences: tantôt la pression reste plutôt stationnaire, tantôt elle baisse assez capricieusement.

Le pouls garde très longtemps un rythme régulier; il se ralentit petit à petit.

La réflectivité s'est montrée tout à fait dissemblable dans nos 4 expériences. Tandis que dans un cas 14 cg de chloralosane n'éveillèrent que quelques rares secousses subconvulsives, 12 cg dans un autre cas produisaient une crise violente de secousses qui dura 7 minutes. Avec le chloralose un animal garde un calme parfait durant toute l'expérience; un autre, ayant reçu une dose moindre, subit une crise convulsive de 12 minutes.

Différences d'action des deux hypnotiques.

Nous pouvons les résumer de façon suivante:

Toxicité.

Les expériences faites avec des grenouilles, des cobayes et des lapins nous démontrent que la toxicité du chloralosane est plus grande que celle du chloralose.

		Chloralosane:	Chloralose:
Grenouilles (inj. sous-cutanées)	dose active minima:	1 cg*)	1 cg
	dose mortelle:	6 cg	6—7 cg
Cobayes (inj. sous-cutanées)	dose active minima:	0,5 cg	1—2 cg
	dose mortelle:	12—13 cg	14—15 cg
Lapins (inj. intraveineuses)	dose active minima:	1 cg	1—2 cg
	dose mortelle:	13—14 cg	15—16 cg

D'après les expériences au kymographion une dose massive de 12 cg p. kg de chloralosane agit presque identiquement sur la respiration comme une dose massive de 15 cg de chloralose p. kg. c'est à dire, elle provoque l'arrêt de la respiration au bout d'une heure environ. La toxicité du chloralosane serait donc approximativement d'un tiers ou d'un quart plus forte que celle du chloralose.

D'autres expériences nous amènent aux mêmes conclusions. En effet, si nous comparons entre elles les expériences pour lesquelles les effets toxiques du chloralosane et du chloralose se montraient pareilles, nous verrons partout, à une quantité donnée de chloralose, correspondre une quantité de chloralosane moindre d'un quart ou d'un tiers.

*) Les doses se rapportent à un kg d'animal.

La zone maniable est donc plus large pour le chloralose que pour le chloralosane. Au point de vue pharmacodynamique un poids donné de chloralosane correspond à un poids plus élevé d'un quart ou d'un tiers de chloralose. Or, ce qui nous intéresse c'est la question: Est-il utile de remplacer en thérapeutique humaine le chloralose par le chloralosane? La clinique seule pourra résoudre définitivement ce problème. Mais l'expérimentation sur l'animal nous fournira cependant quelques indications précieuses. Ainsi, en comparant entre elles les courbes respiratoires fournies par les lapins qui avaient reçu des doses moyennes des 2 hypnotiques, nous voyons que le chloralosane présente un avantage incontestable sur le chloralose, car le premier diminue la fréquence des inspirations d'une façon régulière, uniformément progressive; le chloralose par contre provoque une diminution initiale plus rapide. C'est dans cette action dépressive brusque que réside le danger d'un médicament qui risque de paralyser le centre respiratoire quand on l'injecte dans le système circulatoire. Nous pouvons par conséquent admettre que le chloralosane prédispose moins aux accidents d'ordre respiratoire que le chloralose.

Réflexivité.

On a reproché à l'ancien chloralose de produire dans certains cas des phénomènes d'ordre convulsif, inconvénient qui a beaucoup contribué à l'abandon du chloralose dans la thérapeutique humaine; mais cette surexcitation est plus dramatique que réellement dangereuse. Le pouvoir convulsivant du chloralosane est nettement moindre que celui du chloralose; cependant nous ne pouvons pas, ainsi que font Chevalier et Cherbuliez, le nier entièrement. La toxicité du chloralosane par contre est plus accusée. Pouvoir convulsivant et toxicité ne vont donc pas de pair.

Respiration.

Voir Toxicité.

Circulation.

Ni l'un, ni l'autre des deux corps que nous avons comparés, ne produit une action notable sur le coeur et les vaisseaux, tant que les doses restent moyennes. Le tracé des pulsations présente, dans nos expériences, toujours le même caractère général: une fréquence progressivement diminuée avec par-ci, par-là une légère tendance à la reprise d'un rythme plus accéléré. Quand l'asphyxie est imminente, le coeur ne fléchit point; la pression artérielle comme le pouls restent suffisants. Sitôt que nous établissons la respiration artificielle, le coeur reprend son rythme normal. Quand on continuait les injections tandis que le lapin était maintenu en vie par la respiration artificielle, on pouvait administrer 6—8 fois la dose toxique pour le centre respiratoire, sans arrêter le coeur.

IV. Conclusion.

Le chloralosane est un chloralose purifié, dépourvu de para-chloralose ; il est caractérisé par les qualités suivantes :

1. Sa toxicité est environ d'un quart plus grande que celle du chloralose.
2. Il provoque l'exagération des réflexes à un degré moindre que ne le fait le chloralose.
3. Le chloralosane ralentit la respiration.
4. Cette action, moins prononcée que celle du chloralose, n'est pas à craindre tant qu'on reste aux doses thérapeutiques. A dose toxique, les 2 corps paralysent le centre respiratoire.
5. Le chloralosane ne produit aucun effet nocif sur le système cardio-vasculaire, même à doses élevées.

Le chloralosane paraît donc mériter de remplacer les anciens chloraloses en thérapeutique humaine.

Bibliographie.

a) Chloralosane.

1. J. Chevalier et A. Cherbuliez: Chloralose et Para-chloralose; leur action sur le système nerveux bulbo-médullaire. Société de Biologie, Paris. 1924. T. 91, p. 642.
1. M. Marie et V. Kohen: Le chloralose chimiquement pur dans l'insomnie des psychopathes. Bulletin de la Soc. de Thérapeutique, Paris, 1925, T. 30, 9 déc.

b) Chloralose.

1. L. Camus et J. P. Langlois: Toxicité du chloralose sur le rat. Soc. de Biol. Paris 1902, T. 54, p. 268.
2. Ch. Féré: Du chloralose chez les épileptiques, les hystériques et les choréïques. Soc. de Biol. Paris 1893, T. 45, p. 201.
3. J. Gautrelet: Contribution à l'étude physiologique du chloralose. Soc. Biol. Paris 1918, T. 81, p. 369.
4. L. Garrelon et D. Santenoise: Anesthésie par le chloralose et excitabilité du système nerveux organo-végétatif. Soc. de Biol. Paris 1923, T. 89, p. 1100.
5. Hanriot et Richet: Les Chloraloses. Archives internat. de Pharmacodynamie, T. 3, 1897, p. 1.
 - De l'action physiologique du chloralose. Soc. de Biol. 1893, T. 45, p. 1.
 - Effets physiologiques du chloralose. Soc. de Biol. 1893, T. 45, p. 129.
6. E. Hédon et C. Fleig: Chloralose et Inhibition. Archives internat. de Pharmacodynamie 1904, T. 13, p. 109.
 - Action du chloralose sur quelques réflexes respiratoires. Archives internat. de Pharmacodynamie 1903, T. 11, p. 361.
7. A. Heffter: Über Chloralglucose und ihre Wirkung. Berliner klinische Wochenschrift, 1893, p. 475.
8. Kschischkowsky: Die Chloralose als Mittel für die allgemeine Anästhesie bei den wiederkäuenden Tieren. Zentralblatt für Physiologie, Leipzig-Wien 1911, T. 25' p. 8.
 - Chloralose als Narkotikum bei niedern Tieren. Zentralblatt für Physiologie, Leipzig-Wien 1912, T. 26, p. 525.
9. Landouzy: Effets thérapeutiques du chloralose. Soc. de Biol. 1893, T. 45, p. 8.
10. P. Marie: Sur quelques effets thérapeutiques du chloralose dans l'insomnie. Soc. de Biol. 1893, T. 45, p. 9.

11. A. Moutard-Martin: Effets du chloralose dans l'insomnie. Soc. de Biol. 1893, T. 45, p. 11.
 12. Moukhtar: Etude expérimentale de l'état de réflectivité exagéré déterminée par le chloralose. Journal de Physiologie et de Pathol. générale 1908, T. 10, p. 851.
 13. V. Pachon et Ch. Richet: De la respiration périodique dans l'intoxication par le chloralose. Soc. de Biol. Paris 1893, p. 287.
 14. Ch. Richet: L'anesthésie générale par le chloralose, dans les cas de choc traumatique et d'hémorragie. Journal de Physiol. et de Pathol. gén. 1917/18, p. 1057.
 15. Ch. Ségard: Note sur le chloralose. Soc. de Biol. 1893, T. 45, p. 16.
 16. Thomas: Note sur l'emploi du chloralose. Revue médicale de la Suisse romande 1895, T. 15, p. 375.
-

